THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

MENTION : MÉDECINE

ANNÉE 1933 N° 36

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

DOMANSKI Mecislas André Vincent

né le 2 mars 1902 à Varsovie (Pologne)

Résultats des inoculations par passages successifs au cobaye dans les tuberculides, l'acné et les érythèmes polymorphes

Président: M. L. M. PAUTRIER, Professeur

1933

Les Editions Universitaires de Strasbourg

1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1

STRASBOURG

R. C. Strasbourg 3677

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

MENTION : MÉDECINE

ANNÉE 1933 N° 36

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

DOMANSKI Mecislas André Vincent

né le 2 mars 1902 à Varsovie (Pologne)

Résultats des inoculations par passages successifs au cobaye dans les tuberculides, l'acné et les érythèmes polymorphes

Président: M. L. M. PAUTRIER, Professeur

1933

Les Editions Universitaires de Strasbourg

1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1

STRASBOURG

R. C. Strasbourg 3677

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✲ ⁂ I.
Assesseur		NICLOUX ✲ ⁂ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⁂ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⁂ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⁂ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⁂ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⁂ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⁂ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⁂ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ⁂ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⁂ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⁂ I
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⁂ I.
		AMBARD ✲ ⁂ I.
Clinique chirurgicale		SORREL ✲ ⁂ I.
		STOLZ ✲ ⁂ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⁂ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⁂ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⁂ I.
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⁂ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⁂ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⁂ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✲ ⁂ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		BLUM (Paul) O. ✲ ⁂ I.

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ⁂ I.
BELLOCQ ⁂ I.
GERY ⁂ I.
MM. FONTES ⁂ A.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ⁂ A.
GELMA ⁂ I.
GUNSETT ✲ ⁂ A.
HANNS ✲ ⁂ A.
HUMBERT ✲ ⁂ A.
KAYSER
KELLER ⁂ I.
KREIS ⁂ A.
LARROUSSE ⁂ A.
REISS
SIMON ✲ ⁂ A.
SIMONIN ✲ ⁂ A.
VAUCHER ✲ ⁂ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM. MEYER M. ⁂ A., ROEDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

DU MÊME AUTEUR.

Immense épithélioma sur lupus tuberculeux occupant la totalité de la joue — en collaboration avec M. le Prof L.-M. PAUTRIER: *Bull. de la Soc. Fran;. de Derm. et de Syph.*, 10 juillet 1932 (R. S.), p. 1459.

Kérion trichophytique de la région de la barbe à macaron géant au niveau de la lèvre supérieure — en collaboration avec M. le Dr. R. GLASSER: *Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph.*, 13 novembre 1932 (R. S.) ,p. 1502.

Syphilides circinées élégantes péri-chancreuses — en collaboration avec le Prof. L.-M. PAUTRIER: *Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph.*, 13 Novembre 1932, (R. S.), p. 1504.

Gomme syphilitique de la région fronto-pariétale consécutive à un traumatisme — en collaboration avec M. le Prof. L.-M. PAUTRIER: *Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph.*, 13 novembre 1932 (R. S.), p. 1521.

Chancre phagédénique à ultra négatif et à B. W. retardé suivi brusquement d'une éruption papuleuse — en collaboration avec M. le Dr. R. ZORN: *Bull de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph.*, 15 janvier 1933, (R. S.), p. 186.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MA SŒUR CAMILLE

A MA FAMILLE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR L.-M. PAUTRIER

Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre

à qui nous devons notre sujet de thèse et qui a bien voulu nous guider dans notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos hommages respectueux et de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE

MONTPELLIER

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DES HOPITAUX DE STRASBOURG

Avant d'aborder ce travail, qu'il nous soit permit d'exprimer une fois de plus, à notre Maître, M.-L. PAUTRIER, Professeur de la Clinique Dermatologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg, notre profonde gratitude pour l'enseignement si brillant, pour les précieux conseils et la beinveillance qu'il nous a toujours témoignés durant notre séjour de 3 ans dans son service.

Nos remerciements vont également tout spécialement:

Au Dr. J. RŒDERER, Chargé de Cours à la Faculté de Médecine, pour son enseignement éclairé et les précieux conseils qu'il nous a toujours prodigués.

Au Dr.P. LANZENBERG, Chef de Clinique, pour nous avoir prodigué une aide amicale et efficace dans notre travail et une bienveillante sollicitude au cours de notre présence à la Clinique.

Au Dr. R. GLASSER, chef de laboratoire de bactériologie, pour nous avoir guidé dans nos recherches et pour l'amitié qu'il nous a toujours témoignée.

A Melle le Dr. A. ULLMO, chef de laboratoire de sérologie, pour sa constante bienveillance et pour nous avoir mis au courant des méthodes de sérologie. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos hommages respectueux et reconnaissants.

A M. le Dr. Fr. WORINGER, chef de laboratoire d'histopathologie pour ses conseils précieux et éclairés.

A tous nos amis de la clinique.

INTRODUCTION.

La question de la tuberculose cutanée a suivi, en la précédant parfois, la conception de la tuberculose viscérale.

Hantés par le schéma anatomo-pathologiq-ue de la lésion tuberculeuse, lésion grave à évolution destructive, les cliniciens, et parmi eux les dermatologistes, se réfusèrent longtemps à admettre l'étiologie tuberculeuse des affections et des lésions qui ne correspondaient pas à ce schéma.

C'est à partir de 1882, avec les travaux de BESNIER, d'HUTCHINSON, de BŒCK, qu'une tendance commence à se manifester dans le domaine de la pathologie générale et dans la dermatologie, tendance qui voulait élargir les cadres restreints et imposés par les anatomo-pathologistes.

C'est à cette époque que DARIER (1896), constitua le groupe de tuberculides cutanées. Ce groupe comprenait: le Lichen scrofulosorum, l'Erythème induré de BAZIN, les Tuberculides papulonécrotiques, le Lupus érythémateux d'abord et ensuite les Sarcoïdes de BŒCK et les Sarcoïdes hypodermiques de DARIER-ROUSSY. Les caractères communs de ces dermatoses étaient les suivants: bénignité, évolution par poussées successives, absence de bacilles dans les lésions, impossibilité de tuberculisation du cobaye, manque, au point de vue histologique de lésions de tuberculose franche, sous forme de follicule tuberculeux; d'autre part concomitance de lésions viscérales tuberculeuses, d'antécédents héréditaires, etc.., constituant, ce qu'on dénommait «atmosphère tuberculeuse». Ces facteurs permettaient de délimiter un groupe de dermatoses para-tuberculeuses en marge de la bacillose vraie, tout en ayant avec cette dernière d'étroites affinités.

Une fois la barrière classique de la conception des anatomopathologistes sur la tuberculose franchie, le domaine de la tuber-

culose viscéale s'élargissait parallèlement aux changements d'idées qui s'opéraient dans la dermatologie.

C'est à ce moment (en 1903) que M. PAUTRIER, à la suite des recherches pour déceler la tuberculose vraie, sous toutes ses formes, avec tous les moyens d'investigations possibles en arrive à cette conclusion: que le groupe des tuberculides ne diffère du groupe de la tuberculose classique de la peau, que par sa virulence moindre, son évolution plus bénigne, qu'il s'agit plutôt d'une gamme de lésions de virulence décroissante que d'un groupe bien délimité, situé en marge seulement de la tuberculose, et propose l'appellation de «Tuberculoses cutanées atypiques».

Ce nouveau groupe ne tarda pas à s'accroître de façon démesurée: le pityriasis rubra de Hebra, le pityriasis rubra pilaire, l'angiokératome, le psoriasis etc... prirent place dans le groupe des tuberculides. Manifestement, après avoir trop refusé pendant longtemps à la tuberculose, on l'accablait de cadeaux compromettants. Comme toujours lorsqu'une nouvelle théorie voit le jour, on la développe de façon excessive, jusqu'à ce qu'une réaction survienne.

Après cette période d'extension de la conception de la tuberculose, survint, vers 1914 une nouvelle période de révision de notions nouvelles acquises, ouverte par MM. PAUTRIER et RAVAUT qui attirent chacun de leur côté l'attention sur le fait que la syphilis peut jouer un rôle dans l'étiologie de certaines tuberculides et en 1923, M. DARIER constatant que le «tableau complet clinique et histologique de diverses tuberculides peut-être réalisé par d'autres infections, et en particulier par la syphilis» proposa d'appeler désormais les tuberculides «tuberculoïdes», terme indiquant «les analogies et les relations possibles des affections ainsi dénommées avec la tuberculose, sans impliquer qu'elles soient nécessairement de nature tuberculeuse».

Depuis, de nouvelles théories étiologiques firent leur apparition: théorie de l'origine lymphogranulomateuse du lupus pernio, des sarcoïdes cutanées, puis du lupus érythémateux. Les dermatologistes anglais d''autre part ont essayé de démontrer l'origine streptococcique du lupus érythémateux.

En 1926, au IIIème Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française à Bruxelles M. PAUTRIER présenta son rapport sur les tuberculides. Pour lui, la question de nature tuberculeuse d'une lésion devait être tranchée en soumettant chaque cas à un contrôle aussi rigoureux que possible, en eixigeant des preuves et non des probabilités.

Quels caractères de certitude doit-on avoir pour admettre la nature tuberculeuse d'une lésion?

La présence du bacille de Koch dans le tissu de la lésion et l'inoculation positive à l'animal d'un fragment de tissu morbide.

Or, la présence de bacilles de Koch révélée par la méthode de ZIEHL est loin d'être fréquente dans les tuberculides et même dans la tuberculose typique. Pour mettre en évidence un bacille de Koch, il faut parfois colorer et examiner 60 coupes d'un lupus, lésion pourtant tuberculeuse et admise par tous les auteurs comme telle.

Quant aux résultats positifs d'inoculations au cobaye, ils sont loin d'être constants et même avec des lésions authentiquement tuberculeuses n'obtient-on pas toujours des inoculations positives! Entre autres, M. PAUTRIER a noté le cas où une moitié de fragment d'une biopsie tuberculisa un cobaye, tandis que l'autre resta sans effet.

Le caractère de la structure histologique tuberculeuse, après avoir joué un rôle considérable à l'origine de la théorie des tuberculides, a perdu beaucoup de sa valeur, nous le savons aujourd'hui, puisque la syphilis peut réaliser des lésions tuberculoïdes et que le diagnostic différenciel de la syphilis et de la tuberculose présente, même pour un anatomo-pathologiste averti, de grandes difficultés et se fait plutôt par une impression qu'avec une certitude.

Quant à la réaction à la tuberculine, sa valeur reste tout à fait secondaire pour permettre de démontrer la nature tuberculeuse de la lésion, à moins qu'à la réaction locale ne s'ajoute une réaction focale franche au niveau des lésions qu'on se propose d'étudier.

M. Pautrier proposa donc de former un groupe de tuberculoses cutanées franches compenant non seulement; les tuberculoses cutanées classiques: l'ulcère tuberculeux, les gommes, la tuberculose verruqueuse et le lupus vulgaire, mais également les tuberculoses cutanées atypiques: le lichen scrofulosorum, les tuberculides papulo-nécrotiques, l'érythème induré de Bazin. A côté du premier groupe prendrait place le groupe de tuberculides vraies qui n'ont que des rapports beaucoup plus éloignés avec l'infection tuberculeuse et comprenant: certaines formes de sarcoïdes dermiques de Boeck, l'angio-lupoïde, certaines formes de sarcoïdes hypodermiques du type Darier, le lupus érythémateux et le lupus pernio.

D'autre part l'évolution des tuberculoses cutanées atypiques et des tuberculides se faisant par poussées, évoluant souvent de façon bénigne tendant également souvent vers la guérison spontanée, posaient des problèmes qui suscitaient de nombreuses théories.

Toutes ces théories sont d'accord pour admettre un seul point: le bacille de Koch qui est à l'origine de la tuberculose destructive n'est plus capable de développer, dans le sens habituel, tout son pouvoir pathogène dans ces lésions de tuberculides. La bénignité du bacille tient, soit à la diminution prorpe de virulence, soit à des causes inhérentes à l'organisme infecté. L'atténuation de la virulence du bacille de Koch par la peau humaine, l'allergie, la théorie des toxines tuberculeuses, des embolies de bacilles morts ou vivants, la théorie des races spéciales de bacilles, enfin la quantité minime de virus embolisé, toutes ces théories tendaient à expliquer la bénignité du bacille tuberculeux dans les tuberculides.

En tout cas, la constatation de bacilles de Koch dans certains cas, leur absence dans d'autres, les résultats également irréguliers fournis par les inoculations, amenaient à se demander si nous savions reconnaître toutes les formes du bacille de Koch.

Or, des faits nouveaux, concernant l'existence de forme filtrante du Bacille de Koch, douée de propriété différente que le bacille acido-résistant de la tuberculose classique allaient jeter une

lumière nouvelle sur la conception de la tuberculose en général, et celle des tuberculides en particulier.

Depuis longtemps l'idée se faisait jour parmi les bactériologistes, que la forme acido-résistante n'est pas la seule qui représente l'agent pathogène de la tuberculose. MARMORECK et MICHAELIDES prétendaient qu'il existait une autre forme *non* acido-résistante, d'autre part MUCH, SCHRON et MIRCOLI reprenant la vieille conception de STRAUSS sur la forme granulaire du bacille de Koch, mettaient en évidence des granulations gram positifs appelés les granulations de MUCH.

C'est à Fontès de l'Institut Oswaldo-Cruz, en 1910, que revient le mérite d'être le premier qui, filtrant du pus tuberculeux sur une bougie de Berkefeld et inoculant le produit de filtration à un cobaye, arriva au deuxième passage à trouver le bacille reconstitué, et démontra, par cette expérience, l'existence d'une forme filtrable du bacille de Koch en même temps que le manque de propriété tuberculigène de cette forme. Cette découverte ayant été accueillie par un septicisme général, Fontès abandonna ses recherches.

Ce n'est que 12 ans plus tard que Vaudremer, d'abord seul, puis Hauduroy et Besançon, en filtrant sur bougie Chamberland L. 3. les cultures du bacille de Koch dans un milieu pauvre en matières azotées et en réensemençant le filtrat sur le milieu de Petroff, obtinrent des formes atypiques non acido-resistantes de bacille de Koch.

En 1923, Calmette décida de reprendre et de vérifier ces expériences et confia cette tâche à Valtis, qui réussit à démontrer la parfaite exactitude des expériences de Fontès et apporta ensuite des preuves évidentes de l'existence des éléments, appelés par Calmette et Valtis l'ultravirus tuberculeux. Cet ultravirus traverse les bougies de Chamberland L.1 et L. 3. On le trouve dans les crachats de phtisiques, dans le pus et les organes tuberculeux, dans les humeurs et les exsudats des tuberculeux et aussi dans les voiles jeunes de cultures de bacilles de Koch. C'est en inoculant ces divers filtrats au cobaye qu'on obtient une tuberculose atypique, ty-

pe Calmette-Valtis, mais avec présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions.

Ces faits ont été vérifiés par des travaux poursuivis pendant 9 ans à l'Institut Pasteur dans le laboratoire du Professeur Calmette, par lui-même, Valtis et leurs collaborateurs; Saenz, de Sanctis Monaldi, van Deinse, Nègre, Boquet, Ninni et ailleurs par un nombre très élevé d'expérimentateurs : Arloing, Dufourt, Bochini, Bonciu et Ionesco, Certouncini, Casagrandi, Charron, Couvelaire, Gramarossa, Delille, Bertrand, Dogliotti et Biancalana, Doyle et Purchase, Durant et Charchanski, Benda et Kourilsky, Fabry, Felsenfeld, Gardenghi, Gerbassi, Gismondi, Guardabassi, Havrank, Huebschmann et Ungar, Isabolinski et Gitowitch, Kirchner, Kovats, Malatre, Masur, Mellon et Jost, Musso, Nasso, Nasta, Nelis, Ninni, Paisseau et Oumansky, Paisseau et Vialard, Pla et Armengol, Popper et Raileanu, Priboianu et Lacomme, Rabinowitsch-Kempner, Ravaut, Rossi, Schlossmann, Sergent, Durand et Benda, Sergent et Priboiano, Sterling-Okuniewski, Stéfan, Sweany, Togounoff, Tschnowitzer et Karut, Urizio, Missiewicz, Vascellari, Vasiliu et Iriminoiu, Veber, Verdina, Weichardt, Welemínsky, Ioshinaga et Endo, Lesbouryès et Verge, Torres et Mello Aubertin et Reynes, Jovin, Blechmann, Panek et Zekcharoff etc...

D'autres auteurs par contre n'ont pas obtenu de résultats positifs analogues et nient l'existence des formes filtrantes du bacille de Koch, ou considèrent cette question comme non encore résolue. Parmi eux on peut citer : Aldershoff, Alston, Bacialli, Bacigalupo et Costa, Baranski et Kolago, Barlaro, Bonadies, Bonano, Brofenbrenner et Muckenfuss, Calvanico, Canelli, Cronheim, Dessy, Fessler, Flarer, Galli Gjorgjevic, Goglia, Grumbach, Guilliam, Invernizzi et Schieppati, Keller et Wethmar, Weichardt, Keresztes, Leusden, Lindmann, Loewenstein et Singer, Manzi Marino et Ricardi, Mazzei, Montemartini, Natale, Peloso, Petragnani, Philibert, Rosetti, Ruys, Sabatini, Selter et Blumenberg, Szuele, Tagliabue, Thomson, Hababou-Sala.

Nous reviendrons ultérieurement sur ce sujet du pouvoir pathogène du virus filtrant chez le cobaye; essayons d'abord de don-

ner une définition du virus filtrant telle qu'on la comprend actuellement.

Dans un article de 1930 des «Annales de l'Institut Pasteur», Calmette et Valtis (16) écrivent: «Il faut désormais admettre que la tuberculose caractérisée par la présence dans divers organes (principalement dans les ganglions lymphatiques et les poumons) de cellules géantes et de nodules tuberculeux contenant des bacilles de Koch plus ou moins virulents et réinoculables en séries successives aux animaux sensibles, ne représente que la forme chronique ou la phase terminale d'une infection réalisée d'abord par un ultravirus dont les éléments présentent un cycle d'évolution très spéciale.»

Quant à ces éléments qui dérivent du bacille de Koch, Calmette et ses collaborateurs les comprennent dans leurs derniers travaux (45) 1933, de la manière suivante: Il y a des éléments «relativement volumineux acido-résistant ou non, mais non filtrables. Les éléments les plus petits, non acido-résistants et filtrables, sont de deux sortes: les uns capables d'évolution ascendante», c'est-à-dire pouvant prendre la forme bacillaire acido-résistante, devenir cultivables (en microcolonie sur le milieu de Löwenstein) et en s'adaptant à la vie parasitaire dans le tissu, produire des lésions tuberuleuses; les autres «incapables d'évolution ascendante» et «voués à la destruction lente». «Ces éléments filtrables, non tuberculogènes, non cultivables en série, mais pouvant donner des microcolonies sur le milieu de Löwenstein (A. Saenz) peuvent seuls passer à travers le placenta intact chez les femelles gravides (Calmette, Valtis, Lacome, Arloing et Dufourt). Ils possèdent une toxicité propre, tantôt très grande et qui paraît affecter soit presque exclusivement le système nerveux vago-sympathique (d'où les phénomènes de dénutrition progresive des nouveaux-nés de mères tuberculeuses), soit le système nerveux central (démence précoce?), tantôt plus faible, s'exerçant localement sur les extrémités terminales nerveuses, dans la peau par exemple ,d'où les érythèmes noueux, les sarcoïdes, les tuberculides papulo-nécrotiques etc... (J. Valtis, P. Ravaut).

«Il est certain que dans le plus grand nombre de ces formes cliniques si diverses de l'infection due au virus tuberculeux, les deux éléments granulaires dérivés du bacille, les filtrables et les non-filtrables coexistent, associés les uns aux autres, additionnant leur action pathogène propre et il paraît certain aussi que les caractères particulier de chacune de ces formes cliniques résultent de la prédominance, de la multiplication plus rapide de l'un ou de l'autre type d'éléments granulaires». Calmette, ainsi que son école, a proposé d'individualiser les deux formes d'infection tuberculeuse: 1° — en bacillose proprement dite, où on trouve les bacilles de Koch dans les lésions tuberculeuses circonscrites ou généralisées; 2° — en granulémies prébacillaires où l'on ne trouve pas ou bien où l'on ne découvre que difficilement des bacilles visibles.»

On conçoit l'intérêt considérable qui s'attache à l'étude de la tuberculose envisagée sur ce jour nouveau et tout particulièrement en ce qui nous concerne, l'importance capitale que ces travaux peuvent offrir pour l'étude de la tuberculose cutanée. Déjà en 1926, à la fin de son rapport au Congrès de Bruxelles sur les Tuberculides, M. PAUTRIER déclarait que «toute la question des tuberculides au point de vue bactériologique et expérimental est à reprendre sur ces bases nouvelles». Ne pourrait-on pas y trouver l'explication de ces cas déconcertants où on trouve, pour une même forme clinique, telle que le lichen scrofulosorum, les tuberculides papulo-nécrotiques, l'érythème induré, tantôt des cas habités contenant du bacille de Koch tuberculisant le cobaye au sens classique du mot, tantôt des cas où il est impossible de déceler le bacille de Koch et qui ne détermine chez le cobaye ni chancre d'inoculation, ni ganglion tuberculeux. Il était logique de penser que dans ces derniers cas on pouvait avoir affaire à des formes nouvelles du bacille buberculeux que nous ne pouvons déceler dans les lésions et qui déterminent chez l'animal une tuberculose d'un type très particulier.

De nombreux travaux et expériences ont été entrepris aussi bien dans le domaine de la pathologie générale que dans celui des tuberculides et autres affections cutanées. L'idée qui a toujours

guidé les expérimentateurs fut d'arriver à démontrer que la forme filtrante du virus tuberculeux, devait récupérer ses propriétés biologiques, c'est-à-dire la forme et la virulence habituelles du bacille tuberculeux et par ce fait, prouver de façon indéniable la nature tuberculeuse d'une affection étudiée.

La méthode préconisée fut surtout l'inoculation au cobaye de produits pathologiques suspects de tuberculose et de passages successifs jusqu'à obtenir de la tuberculose classique, pour prouver leur nature tuberculeuse. Nous allons l'exposer dans le chapitre qui va suivre.

Dans ce travail, nous voudrions essayer de faire un bilan des résultats obtenus par les différents auteurs qui ont employé cette méthode et y ajouter les résultats de nos expériences faites sous la direction de notre Maître, M. le Professeur L.-M. PAUTRIER, en vue de contribuer à l'étude de la méthode de diagnostic de la tuberculose par passages successifs au cobaye.

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE DES PASSAGES SUCCESSIFS.

Le procédé d'inoculation directe de produits suspects de tuberculose au cobaye est incontestablement le plus sûr et donne les résultats positifs les plus élevés. Le cobaye, du moins jusqu'à ces derniers temps, était considéré comme l'animal de choix le plus sensible à l'inoculation du bacille de Koch d'origine humaine.. En inoculant au cobaye des bacilles de Koch et des produits bacillifères sous la peau de la cuisse on obtenait une infection tuberculeuse réalisant un type d'infection admis par tous comme immuable, appelé le type Villemin, qui en 1865, le premier, tuberculisa le cobaye (17).

Cette infection se manifeste par l'engorgement des ganglions, par l'apparition d'un chancre d'inoculation, par une cachexie et mort de l'animal dans un délai de 8 à 10 semaines. A l'autopsie le ganglion satellite du point d'inoculation est gorgé de pus crèmeux, la cavité abdominale est remplie d'une quantité excessive de liquide. Le foie et surtout la rate sont augmentés de volume, criblés de tubercules et de petites masses caséeuses. Le rein est décoloré, le poumon criblé de petits tubercules disséminés de couleur grisâtre. Les ganglions trachéo - bronchiques sont hypertrophiés, et caséifiés dans leurs centres, Enfin, dans le pus et les tubercules, on trouve des bacilles de Koch en abondance qui, réinoculés au cobaye, provoquent les mêmes lésions classiques de la tuberculose.

Pourtant ce type présente quelques exceptions. C'est ainsi que le chancre d'inoculation et le ganglion satelitte peuvent manquer dans les cas d'une inoculation par une petite quantité de bacilles, malgré que les cobayes succombent en présentant des lésions nodulaires des organes (75).

Aussi, Nicolau et Blumenthal (42), en inoculant du tissu morbide de tuberculose cutanée typique, ont remarqué, 14 fois sur 17, l'absence de chancre d'inoculation et d'adénopathie inguinale en invocant la moindre virulence du bacille de la tuberculose cutanée. Ninni (45), en inoculant des cobayes, par voie ganglionnaire, n'a jamais obtenu de chancre d'inoculation, de même que Gaspar et Robert, Gadaut.

D'autre part, dans les infections paucibacillaires, il arrive souvent que l'infection se localise pendant longtemps dans le tissu ganglionnaire avant de se généraliser aux viscères. Saenz, Coste et Costil ont même précisé que dans les inoculations paucibacillaires, il faut attendre même plus de 8 mois et ne considérer les résultats comme négatifs que si les animaux ne réagissent pas à la tuberculine après un long délai.

Ainsi, dans les cas où le bacille de Koch est d'une virulence affaiblie pour les cobayes, nous pouvons assister à une marche et une éclosion extrêmement lentes de la tuberculose.

On expliquait les écarts du type classique de la tuberculose expérimentale du cobaye, comme nous l'avons déjà dit, soit par la quantité ou la qualité du virus inoculé, soit par le mode d'inoculation en admettant que la réaction du cobaye envers le bacille tuberculeux reste constant et immuable. Mais depuis quelque temps, on commence à considérer le cobaye comme n'importe quel autre animal sensible au bacille de Koch, pourvu des mêmes capacités de défense et d'immunisation contre l'infection bacillaire (Calmette (15)). Par conséquent, le cobaye, comme terrain, joue certainement un rôle dans l'évolution et la forme de sa tuberculose.

Nous avons dit plus haut qu'il existe des formes de bacilles de Koch très peu virulentes et même avirulentes pour les cobayes comme le B.C.G. par exemple. A. Stanley Griffith (82), Weber (93), Eber et Burnet (14) et la Commission anglaise d'autre part, en partant de lésions osseuses, cutanées, sont arrivés à isoler un bacille avirulent pour le cobaye. Ce bacille aurait récupéré sa virulence après 3 à 4 passages au cobaye.

Malgré ces variations de l'aspect de la tuberculose expérimentale chez le cobaye, on était habitué à voir, en fin de compte, une infection folliculaire, des lésions nodulaires, caséeuses contenant le bacille de Koch.

Or, depuis les recherches sur la filtrabilité du bacille de Koch, une nouvelle forme d'infection tuberculeuse du cobaye fut signalée.

De nombreux travaux concernant le virus filtrant traitent en même temps son pouvoir pathogène. Il faut dire que c'est surtout en étudiant l'action du fitrat du bacille de Koch sur le cobaye et transmettant les lésions obtenues par passages successifs en série, que les expérimentateurs sont arrivés à définir l'infection du cobaye par virus filtrant, appelé type Calmette-Valtis.

D'autre part le souci des expérimentateurs était toujours d'arriver à démontrer qu'il s'agit vraiment d'une infection due au virus tuberculeux, soit en essayant de cultiver l'ultravirus, soit en essayant de le transformer en bacille de Koch, autrement dit, de lui rendre sa virulence initiale et transformer par conséquent le type Calmette-Valtis en type classique de l'infection tuberculeuse du cobaye.

Comment l'infection du cobaye inoculé par les filtrats du bacille de Koch virulent, ou des filtrats d'organes tuberculeux ou des liquides bacillifères se présente-t-elle? (85[a]). Les cobayes ainsi inoculés ne présentent jamais de chancre d'inoculation ni d'adénite satellite, ni de lésion nodulaire et ceci pendant toute la durée de leur évolution. Toute l'infection se traduit par une légère tuméfaction des ganglions 10 à 15 jours après inoculation. A l'autopsie des animaux morts d'une infection intercurrente ou sacrifiés, on trouve une hypertrophie ganglionnaire généralisée surtout accentuée au niveau des ganglions trachéo-bronchiques et une hypertrophie lymphoïde de la rate. Jamais on ne trouve de lésion caséeuse dans les organes et les ganglions du cobaye.

Au point de vue histopathologique, Ninni et Tremantano (44) trouvent dans les ganglions une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire avec apparition de cellules épithélioïdes éparpillées ou groupées jusqu'à l'ébauche de follicule. Mêmes altérations, mais plus

étendues au niveau de la rate. Dans les poumons, les modifications vont depuis la légère hyperplasie histiocytaire jusqu'à l'hyperplasie de nodules lymphoïdes accompagnés souvent par un épaississement épithélial sous-pleural. Dans les cas plus graves, on peut trouver la présence de granulations punctiformes avec manchons péri-vasculaires.

Le foie présente une légère altération de la cellule hépatique et parfois une légère hyperplasie histiocytaire. Ces lésions s'observent jusqu'au quarantième jour; elles régressent ensuite laissant un épaississement du collagène ou l'apparition d'une réaction fibro-épithélioïde. Chez les cobayes de passage, inoculés avec ce matériel on retrouve les mêmes lésions à condition que les passages soient effectués avant le quarantième jour.

Chez les cobayes, nés de mères inoculés par les filtrats, on trouve une hyperplasie histiocytaire évidente avec infiltration nodulaire lymphoïde dans le foie et dans les ganglions trachéo-bronchiques et une hyperplasie histiocytaire avec des éléments épithélioïdes assez nombreux éparpillés en groupes dans le foie et dans les poumons.

Arloing, Favre, Josserand et Charachon (2) trouvent également dans les ganglions de ces cobayes un type tout à fait différent des ganglions tuberculeux habituels; ils observent une hyperplasie, le réticulum est nettement épaissi, les voies lymphatiques sont fréquemment comblées par des bourgeons vasculo-conjonctifs réalisant une véritable endolymphite.

L'intensité de cette hyperplasie lymphoïde avec épaississement de la trame, sans aucune lésion histologique caractéristique de la tuberculose est tout à fait remarquable.

Manganotti (47) confirme ces lésions; il trouve en plus, beaucoup de cellules en picnose et en dégénérescence hyaline. Terentelli (84) constate les mêmes lésions après inoculation du filtrat mais ne les trouve pas assez accentuées et caractéristqiues pour pouvoir affirmer qu'il s'agit de lésions spécifiques dues au virus filtrant de la tuberculose. Martinolli (48), au cours d'une étude sur la transmission transplacentaire de la tuberculose trouve, en ino-

culant le cobaye avec des organes d'un fœtus humain issu d'une mère tuberculeuse, au 2ème passage des lésions analogues à celles produites par la lymphogranulomatose maligne. Ces derniers résultats n'ont d'ailleurs pas été confirmés par d'autres auteurs.

En plus de ces lésions ganglionnaires, le cobaye présente des altérations humorales. D'après de Sanctis Monaldi (77), il aurait observé une légère anémie du type secondaire avec diminution des leucocytes, neutrophiles et éosinophiles et une augmentation des lymphocytes et les monocytes avec déviation à gauche de la formule d'Arnethe. Ces modifications, l'auteur les attribue à l'ultravirus tuberculeux. Ni la tuberculine filtrée ou centrifugée, ni le filtrat chauffé à 80° ne sont capables, d'après l'auteur, de reproduire les modifications énumérées. Les cobayes présentant le type d'infection Calmette-Valtis réagissent aussi à la tuberculine quoique très inconstamment et d'une façon passagère.

En plus de ces lésions macro- et microscopiques qui ne sont pas celles de la tuberculose classique, on peut trouver dès la primo-inoculation, des bacilles acido-résistants dans les ganglions sinon ces bacilles apparaissent après quelques passages, sous forme (45) de bacilles grêles, atypiques, courts, accompagnés parfois de granulations et on les trouve rassemblés par amas ou isolés. Il faut, pour retrouver ces éléments, faire des recherches très longues et minutieuses de 5 à 24 heures par lame. On retrouve ces éléments entre le sixième et le dixième jour après l'inoculation intraganglionnaire et vers la fin du premier mois si l'inoculation a été faite sous la peau; après, ils peuvent disparaître complètement.

C'est de cette manière que les auteurs, partisans de l'existence de l'ultravirus conçoivent l'infection atypique du cobaye, au moins au cours du premier passage.

D'autres auteurs ont différencié encore de ce type quelques formes spéciales d'infection. Arloing, Dufourt et Malatre (28 p. 56), ont différencié en plus une forme «cachectisante» qui serait la forme la plus commune et qui est caractérisée par une cachexie de cobaye 2-3 semaines après inoculation. Cette cachexie amè-

ne la mort de l'animal, mais à l'autopsie on ne voit pas de lésion macroscopique. Les mêmes auteurs ont décrit aussi la forme «éphémère curable» et la forme «nodulaire». La forme nodulaire est d'après ces auteurs très rare 8 à 10 % (chez Valtis 2 %); elle est caractérisée par des lésions caséeuses et nodulaires apparaissant dans un temps variable de 2 à 5 mois, mais ces lésions sont toujours limitées le plus souvent à un seul organe et en très petit nombre. Les ganglions sont hypertrophiés et présentent un commencement de ramollissement; ces lésions sont capables de guérir ou de régresser. Enfin, la forme «éphémère curable» n'est décélable que par l'intramotuberculinique qui, après avoir augmenté d'intensité, diminue ensuite et même n'est plus révélée par des doses fortes au 1/50 et 1/25.

Toutes ces formes peuvent être reproduites chez des cobayes de passage avec diminution ou augmentation d'intensité en rapport avec divers facteurs tels que le temps de passage, la quantité et qualité du filtrat.

Tous les expérimentateurs, pour démontrer qu'il s'agit vraiment d'une infection due à la forme filtrante du bacille de Koch essayèrent par diverses méthodes d'augmenter la virulence atténuée du virus, de lui rendre le pouvoir tuberculigène et en même temps de faire apparaître plus constamment la forme acido-résistante du bacille dans les lésions pour ensuite pouvoir l'isoler et le cultiver.

Mentionnons seulement que les cultures de l'ultravirus ou de bacilles issus de lui sont très difficiles à obtenir soit directement (Vaudremer, Hauduroy, Togounowa et de Kirchner, Saenz, Mellon) soit indirectement (Ninni) par le passage préalabe par les ganglions du cobaye, sur le milieu de Petragnani modifié par Saenz ou sur le milieu de Lœwenstein (85ª p. 133).

Dernièrement, Valtis, Nègre et Saenz (39, 41), après avoir traité avec l'extrait acétonique de bacilles tuberculeux des cobayes inoculés avec du filtrat d'un liquide suspect de tuberculose, ont obtenu chez eux, dès le quatrième mois, une caséification du ganglion avec présence de nombreux bacilles acido-résistants. Ils

sont arrivés à cultiver ce bacille. Van Deinse (85a p. 137), par le même procédé, a obtenu la culture d'un bacille tuberculeux caractérisé par le fait qu'il «présente au premier stade de son évolution des caractères instables avant de se fixer dans l'un des types communs du virus tuberculeux (87).

Pour faciliter les recherches de bacilles acido-résistants dans l'organisme du cobay inoculé avec le filtrat, on a essayé diverses méthodes.

S'inspirant des travaux de Valtis, Nègre et Boquet et Melle Certounciny (89), qui trouvaient des bacilles dans les ganglions mésentériques et dans le liquide abdominal 48 heures après l'injection intrapéritonéale du filtrat de culture jeune de bacille de Koch, Van Deinse (22), injecta dans le péritoine du cobaye du phosphate de calcium 2 jours avant l'inoculation du filtrat. D'après lui, le phosphate de calcium précipité dans le péritoine forme de petits foyers nécrotiques propices à la culture de l'ultravirus. Le troisième jour après l'inoculation il trouvait des bacilles acido-résistants en amas qui disparaissaient 8 jours après. Avec le bacille virulent il n'obtient leur apparition que vers le 10ème jour et jamais groupés en amas. Valtis et Ninni ont confirmé ces expériences.

Nasta, Jovin, Blechmann (35, 36), en recherchant un moyen permettant plus facilement de mettre en évidence l'action toxique du virus filtrant ont essayé de diminuer la résistance de l'organisme du cobaye. L'addition au filtrat d'une émulsion de staphylocoques n'ayant donné aucun résultat, les auteurs ont essayé d'irradier, par les rayons X doués d'une action leucopénisante, les cobayes inoculés. Avec la dose de 7H sur 6 millimètres d'aluminium sur le champ abdominal avec le nombre de séances de 1 à 3, à 5 jours d'intervalle, les auteurs obtiennent une cachexie mortelle déterminée dans l'organisme du cobaye grâce à la leucopénie par la multiplication et l'envahissement de l'organisme par l'ultravirus. Les mêmes irradiations faites chez le cobaye tuberculisé normalement, ou sain, restent sans effet.

Nous avons cru nécessaire de rappeler ces expériences, mais c'est surtout la méthode de passages successifs au cobaye qui est généralement employée par tous les expérimentateurs. Elle consiste dans la réinoculation des ganglions ou de la rate ou bien des lésions de primo-inoculations du cobaye à d'autres cobayes et ainsi de suite. D'un côté, on voulait prouver que les lésions bénignes provoquées par primo-inoculation de filtrat ou des produits suspects sont transmissibles aux autres cobayes, mais surtout dans l'espoir de rendre les propriétés biologiques normales du bacille de Koch au virus filtrant.

Nous devons ajouter tout de suite que les résultats obtenus par les divers auteurs sont loin d'être concordants.

Ces auteurs ont enregistré un pourcentage important de résultats dans lesquels les bacilles acido-résistants apparaissent de façon inconstante dans les ganglions, pour disparaître ensuite malgré les passages successifs, et un pourcentage beaucoup plus petit de résultats où on pouvait transmettre aux cobayes de passage la présence de bacilles acido-résistants, l'hypertrophie ganglionnaire et enfin un nombre assez restreint — et qui prête beaucoup à la discussion — de cas où les bacilles acido-résistants ont récupéré le pouvoir tuberculigène.

C'est ainsi que Valtis (86ª), dans son article en 1928 dans la Presse Médicale, écrivait «que la virulence des éléments issus de l'ultra-virus est à tel point diminuée que même les passages successifs ne réussissent pas à l'exalter et seulement à la faveur d'une suppuration locale provoquée par les inoculation de passage, les éléments bacillaires peuvent engendrer une tuberculose atténuée à évolution très lente avec lésions nodulaires contenant des bacilles de Koch».

En 1930, Calmette (16), écrivait que si on fait des passages de lésions obtenues d'un cobaye à l'autre, il arrive, quoique non constamment, qu'après 6 à 8 passages... de véritables lésions tuberculeuses apparaissent.

En 1933, Ninni (45) et Sanctis Monaldi, écrivaient que «si l'on effectue des passages multiples successifs de cobaye à cobaye

à n'importe quel moment de l'infection, avec n'importe quelle technique, avec n'importe quel artifice, avec n'importe quelle dose, on n'arrive jamais à obtenir la tuberculose nodulaire classique en partant de filtrats tuberculeux».

D'autre part certains auteurs, entre autres Arloing et Dufourt (1), en 1928, obtiennent aux deuxième et troisième passages des lésions généralisées de tuberculose chez les cobayes inoculés avec filtrat et sont d'avis que les bacilles issus de filtrats peuvent récupérer progressivement la virulence de la souche originelle, tout en reconnaissant qu'il s'agit plutôt de faits exceptionnels.

A l'encontre des idées de Valtis, Nègre, Boquet, Certouncíny, d'autres expérimentateurs parmi lesquels Arloing et Dufourt, Durant, Kourilsky et Benda (26), croient que la forme commune caséeuse de la tuberculose expérimentale «peut être obtenue très précocement, aux tout premiers passages et même d'emblée, enfin que l'on pourrait la réaliser non seulement avec des produits bacillifères filtrés, mais aussi avec des produits pathologiques divers non bacillifères, mais possédant spontanément une virulence analogue à celle des filtrats». Les auteurs croient que les propriétés des virus doivent différer sensiblement suivant les souches utilisés, si l'on considère la très grande variété des formes anatomiques et des évolutions réalisées.

Saenz, en 1929 (73), croit cette infection atypique susceptible de guérir totalement ou, si l'on fait les réinoculations successives à des intervalles de 4 à 5 semaines, on peut aboutir, au 3ème passage à une tuberculose généralisée typique. Van Deinse (21), obtient la tuberculisation du cobaye au 4ème passage. Sanarelli et Alessandrini en se servant d'ultrafiltrat de collodion observent à partir du 2ème passage les altérations caractéristiques de tuberculose du cobaye.

Paneck et Zakcharoff (50), en 1931, observent même, 6 mois après inoculation chez le cobaye, inoculé avec la culture de formes filtrables de bacilles tuberculeux, une tuberculose très lente, caractérisée par des lésions scléreuses. Cette infection s'exagère par passages successifs.

Enfin, Aubertin et Reynes 3-8, 71), en étudiant le pouvoir pathogène des filtrats de bacilles acido-résistants obtenus par inoculation de ces filtrats au cobaye, constatent que «la production du caséum (forme caséeuse abortive) est un phénomène fréquent lorsqu'on applique la méthode de passages successifs de ganglions aux ganglions» mais l'apparition du caséum n'est pas un indice certain d'une récupération d'un pouvoir tuberculigène par les éléments filtrants «bien que susceptibles de prendre une forme bacillaire acido-résistante semblable à celle des germes générateurs, ils ne sont capables, que dans quelques cas seulement, de récupérer aussi leurs propriétés pathogènes».

En somme, d'après tous ces auteurs, la forme filtrante du virus tuberculeux est capable, assez fréquemment, de réaliser l'infection du cobaye de type Calmette-Valtis, transmissible par passages successifs aux cobayes à condition que les passages soient effectués toutes les 4-5 semaines.

Moins fréquemment, ils ont observé l'exaltation de la virulence et l'intensité croissante des lésions. Les tuberculisations lentes mais typiques au cours des passages constituent des faits plutôt rares.

Une fois l'infection tuberculeuse atypique du cobaye admise, la question ne tarda pas à se poser de savoir s'il n'existe pas dans la pathologie humaine la forme de la tuberculose atténuée due aux mêmes éléments que la forme atypique du cobaye.

De nombreux auteurs, en inoculant des produits suspects de tuberculose, dans lesquels l'examen et l'inoculation directe ne révélait pas la présence de bacilles de Koch normaux ont obtenu, par l'inoculation sans filtration et par passages successifs, une infection atypique et superposable au type Calmette-Valtis d'où ils ont déduit qu'il s'agit d'une infection due au virus filtrant ou des bacilles acido-résistants issus de lui.

Déjà Calmette, Valtis et Lacomme (17a), obtenaient cette infection atypique en inoculant au cobaye des organes macroscopiquement sains de fœtus nés de mères tuberculeuses. Les mêmes résultats furent obtenus par Paisseau et Vialard (53) dans le purpura

rhumatoïde. Paisseau et Oumansky (52) dans le rhumatisme tuberculeux, Bonciu et Ionesco dans le sang et les épanchements pleurétiques. Valtis et Misiewicz dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la menstruation. Saenz dans un kyste de la thyroïde et dans les urines. Debré et Bonnet dans le sang d'un enfant suspect de thyphobacillose. Armand Delille, Saenz et Bertrand dans le sang d'un enfant atteint d'une granulie. Durand, Benda et Kourilsky, ensuite Priboiano et Lacomme avec le lait de femmes tuberculeuses.- Sergent et Priboiano avec l'ascite d'une cirrhose de Laennec. Loygue avec le liquide céphalo-rachidien d'une méningite tuberculeuse. Balteau, Toma et Boerim avec divers produits suspects de tuberculose. L. Bernard, Debusquois et Thoyer (10) dans les crachats non bacillifères, dans le sang de femmes tuberculeuses en périodes menstruelles. Misiewicz et Jankowska (19) dans les exsudats pleurétiques. Ramel, Ravaut, Valtis, Nelis, Guerra, de Blasio, dans les affections cutanées, Huebschmann, Ungar (30a) dans le granulome annulaire et Ravaut, Valtis et de Blasio dans le sang d'un malade atteint de lichen scrofulosorum et pityriasis rubra. Tous ces auteurs ont réalisé soit l'infection tuberculeuse du type Calmette-Valtis avec présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions, soit dans des cas plutôt rares une tuberculisation du cobaye après les passages successifs.

En conclusion de ses expériences, Valtis écrivait (85a) : «Dorénavant on n'a plus le droit de conclure de l'absence de lésions classiques chez l'animal à l'absence de bacilles tuberculeux dans les produits inoculés. La recherche de la forme atypique de l'infection tuberculeuse du cobaye décrite par le Professeur Calmette et Valtis doit compléter la technique de l'inoculation au cobaye pour légitimer les conclusions à en tirer».

Voici la technique préconisée et employée par la majorité des auteurs (85a). L'inoculation de produits suspects de tuberculose se fait sous la peau du cobaye. On inocule avec le même produit 4 à 6 cobayes, 2 ou 1 cobayes doivent servir comme témoin et on les laisse évoluer pendant un temps variable de 5 à 6 mois pour éliminer toute possibilité de tuberculose paucibacillaire. Les autres

cobayes sont sacrifiés dans un délai de un mois. Si on se trouve en présence de début de lésions franchement tuberculeuses : ganglions caséifiés, tubercules etc.. on a affaire à une tuberculose classique. Il faut donc procéder aux recherches et identifications habituelles. Dans le cas contraire si on constate seulement hypertrophie type Calmette-Valtis, on doit procéder à des recherches microscopiques minutieuses et prolongées dans le suc ganglionnaire, surtout celui des ganglions trachéo-bronchiques ; il faut compter 5 à 6 heures et même davantage par lame. Si on trouve des bacilles on doit considérer l'inoculation comme positive. Néanmoins on fera la réinoculation des ganglions à de nouveaux cobayes aussi bien dans les cas où l'examen sera négatif, les bacilles pouvant réapparaître.

Le nombre de passages doit être de 3 à 6. Cette méthode est assez complexe ; il faut disposer d'un nombre assez considérable d'animaux ; pour un seul cas il faut 6 cobayes de primo-inoculation et 16 cobayes de passages, ce qui rend l'expérience assez coûteuse et réalisable seulement dans les grands laboratoires. La durée de toute l'expérience est assez longue, de 6 à 9 mois ; en plus la recherche du bacille de Koch dans les frottis demande beaucoup de temps et de patience. En outre, on n'est pas assuré, malgré les cobayes témoins contre la possibilité de la tuberculose paucibacillaire. En effet le cobaye témoin ne sert de témoin que pour lui-même et l'absence chez lui d'une tuberculose paucibacillaire n'exclut pas la possibilité d'une tuberculose aussi paucibacillaire chez les cobayes destinés aux passages.

Il peut arriver que le cobaye témoin reste indemne, tandis que le cobaye de passage présente une tuberculose paucibacillaire ou peu virulente, mais cette tuberculose, avec la méthode de passage à délais courts, ne se déclare souvent qu'au deuxième ou troisième passage comme la tuberculose classique, d'où erreur puisqu'on met en cause le virus filtrant.

Ninni (45) a apporté une modification intéressante à cette méthode. Il avait remarqué l'affinité du bacille tuberculeux pour le tissu ganglionnaire ; en inoculant les produits tuberculeux di-

rectement dans les ganglions cervicaux, déjà 8 à 12 jours après, il mettait en évidence la présence du bacille de Koch dans les ganglions inoculés et en plus il obtenait: «une tuberculose généralisée qui est beaucoup plus rapide et plus grave que celle produite par les mêmes liquides inoculés par voie sous-cutanée, même à doses 5 à 10 fois plus grandes». Puisque les bacilles acido-résistants, après injection de filtrats de produits tuberculeux apparaissaient dans les ganglions, Ninni proposa l'inoculation directe soit de filtrats, soit de produits suspects dans les ganglions. A cet effet, il met à nu les ganglions cervicaux du cobaye qui sont facilement abordables et il injecte dans les ganglions une quantité de liquide ou d'émulsion de 0,20 à 0,50 cc. Un mois après on enlève les ganglions cervicaux en laissant les cobayes en vie pendant un temps indéfini. On examine les ganglions et on les réinjectent dans les ganglions cervicaux d'un autre cobaye et ainsi de suite. Cette méthode permet de réduire le nombre de cobayes par cas puisque les cobayes servent eux-mêmes de témoins personnels. On peut effectuer des passages multiples en observant en même temps l'évolution du cobaye inoculé après l'ablation des ganglions. De ce fait la cause d'erreur d'une tuberculose paucibacillaire est mieux décélable et évitée.

Par contre cette méthode est assez complexe puisqu'il s'agit d'une intervention chirurgicale assez délicate.

Enfin, la troisième méthode, qui a été employée par Ramel, prolonge surtout les temps de passage; nous y reviendrons plus tard à l'occasion de l'érythème polymorphe.

Les résultats obtenus par la méthode des passages successifs ont toujours été loin d'être satisfaisants. Il est vrai que dans un nombre de cas non négligeables, on trouvait de rares bacilles acido-résistants dans les ganglions. Ces bacilles acido-résistants apparaissaient plutôt momentanément dans les ganglions du cobaye au cours du premier, parfois seulement deuxième et troisième passages, pour en général disparaître sans laisser de trace ni de lésion. La culture de ces éléments est extrêmement difficile à ob-

tenir. Quant à l'exaltation de leur virulence, les succès enregistrés sont plutôt rares.

Nous ne voulons pas discuter la question de savoir, si vraiment ces éléments acido-résistants représentent effectivement des bacilles de Koch, car nous ne voulons pas susciter la question de la filtrabilité du bacille de Koch, ne nous sentant pas assez experts dans cette question. En nous plaçant à notre point de vue, qui est plus modestement de faire la preuve de la nature tuberculeuse de certaines dermatoses, nous ne voulons pas, par des analogies et ressemblances plus ou moins vagues, ajouter des confusions dans cette question. Mais nous avons le droit de demander, dans le cas où il s'agit du diagnostic de la tuberculose de ne point nous satisfaire des «analogies» et «ressemblances», mais fermement demander les critères qui sont l'exaltation de virulence jusqu'à la tuberculisation classique du cobaye et la culture des bacilles acido-résistants doués de toutes les propriétés biologiques du bacille de Koch.

D'ailleurs cette tendance guidait la majorité des auteurs qui essayaient d'arriver, sinon constamment, au moins dans un grand nombre de cas, de faciliter l'assimilation des éléments dits filtrants du bacille de Koch ou bacille acido-résistant issus d'eux à la vie parasitaire dans l'organisme du cobaye, c'est-à-dire les rendre cultivables et leur rendre leur pouvoir pathogène coutumier.

C'est dans ce sens que Nègre, Valtis, Van Deinse et Beerens (41), ont essayé d'injecter au cobaye l'extrait acétonique de bacille de Koch. Ces auteurs ont remarqué que l'injection de cet extrait est doué d'une propriété activant le processus de la tuberculisation de l'animal inoculé avec le produit tuberculeux.

Ces auteurs se sont demandé très justement si on pouvait obtenir les mêmes résultats dans l'infection atypique du cobaye, type Calmette-Valtis ou dans le diagnostic des affections où le bacille de Koch y est très rare. En effet, en injectant deux fois par semaine un centimètre cube d'extrait acétonique (qui correspond à un centigramme de bacille pesé à l'état sec) au cobaye préalablement inoculé avec les filtrats de produits tuberculeux ou avec du liquide

suspect de tuberculose, on obtient après 15 à 16 injections, des lésions ganglionnaires caséeuses contenant des bacilles de Koch qui peuvent se généraliser aux organes. Les cobayes-témoins inoculés, mais non traités par cet extrait ne présentaient rien.

Cette méthode, si elle est vérifiée sur une plus grande échelle peut être d'une utilité très appréciable dans la recherche du bacille de Koch dans les produits ou lésions suspects de tuberculose, mais dans lesquels ni l'examen et l'inoculation directe au cobaye ni même les passages successifs n'arrivaient pas à mettre en évidence les bacilles de Koch. En plus, ces injections ont permis d'isoler et cultiver les souches de bacilles acido-résistants de ces lésions dont le trait principal, comme nous l'avons dit plus haut est le manque de fixité de caractère qui est l'apanage du bacille de Koch adulte. Malheureusement nous n'avons pas pu appliquer cette dernière méthode dans nos recherches et passages successifs aux cobayes.

RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES.

TECHNIQUE QUE NOUS AVONS SUIVIE.

Nous présentons, dans le chapitre qui suit, l'application de la méthode de passages successifs aux cobayes dans les tuberculides, l'érythème polymorphe et l'acné. Ces deux dernières affections reconnaissent, comme nous le savons,, pour Ramel, une étiologie franchement tuberculeuse. Nous relatons non seulement nos expériences, mais aussi celles qui ont été faites par divers auteurs.

Avant de donner la description détaillée de chaque expérience, nous voulons brièvement exposer la technique des passages faits par nous et le Dr. Glasser, chef de laboratoire, sous la direction de notre Maître, M. le Professeur L.-M. PAUTRIER.

Matériel animal. — Nous nous sommes servis de cobayes tout à fait indemnes de tuberculose, élevés loin de sanatoriums et de salles de malades. La nourriture était composée de fourrage, de pain sec et de seigle. Jamais les cobayes ne furent nourris avec la nourriture ayant servi aux malades ou à d'autres animaux. Après les inoculations, ils étaient toujours mis par deux ou par trois animaux dans la même cage assez spacieuse de 80 cm sur 80, tous les soins hygiéniques et de propreté n'étaient pas négligé. Grâce à ces mesures nous n'avons jamais enregistré aucun cas de tuberculose spontanée du cobaye. Nous avons eu le soin de vérifier la sensibilité des cobayes envers la tuberculose cutanée telle que gomme, tuberculeuse verruqueuse, ulcère tuberculeux. Les cobayes mourraient en 5 à 10 semaines en présentant le chancre d'inoculation et une tuberculose généralisée classique. Les animaux dans la majorité des cas étaient éprouvés à la tuberculine

au 1/10ème ou 1/20ème. Avant l'inoculation on épilait la région inguinale, l'atouchait avec de la teinture d'iode et la cautérisait ensuite.

Mode d'inoculation. — Dans les inoculations, nous nous sommes servis du sang, de fragments de biopsies, de tissus morbides, d'urines et de pus.

Nous avons préféré injecter le sang tel quel non citraté, prélevé aseptiquement chez les malades et injecté aussitôt avec la même seringue au cobaye en changeant seulement l'aiguille. La quantité était en général de 10 cc. pour un cobaye. Pour éviter l'escarre, on injectait sous la peau de chaque aine la moitié de la quantité totale de sang. Le sang frais il est vrai après la coagulation se résorbait plus difficilement que le sang citraté et provoquait chez les cobayes une irritation et inflammation locale, mais nous croyons justement que cette réaction locale est plutôt utile pour l'évolution ultérieure de l'expérience que nuisible.

Le fragment de biopsie était prélevé chez le malade après désinfection iodée de la peau. Excluant l'épiderme, on coupait le derme et l'hypoderme en fins morceaux et on injectait ou plutôt on faisait l'inclusion au moyen d'un trocart toujours sous la peau de l'aine droite du cobaye. Nous n'avons pas pratiqué pour la première inoculation la méthode du broyage des tissus, mais nous y avons eu recours pour les ganglions servant aux passages successifs.

Les urines prélevées aseptiquement par sondage sont recueillies dans un verre stérile, centrifugées et les culots de centrifugation, au moyen d'une pipette ou seringue stérile injectés sous la peau de l'aine.

Le pus ou la sérosité des lésions était soit recueillis tel quel, soit dilué avec un peu de sérum physiologique et injecté sous la peau du cobaye au moyen d'une pipette ou seringue stérile. La région d'inoculation, immédiatement après l'intervention, était cautérisée et recouverte d'une pellicule de collodion. Les cobayes numérotés étaient mis en cage.

Les passages. — Pour chaque cas, nous avons eu le soin de conserver un ou deux cobayes témoins qu'on laissait évoluer pendant un temps assez long (un an environ). Les autres cobayes étaient sacrifiés après un laps de temps variable.

Au cours de leur évolution, on les surveillait, les pesait pour se rendre compte de leur état général et de l'état de leurs ganglions inguinaux. Vers la fin des passages, ils étaient éprouvés à la tuberculine brute diluée au 1/10ème et au 1/20ème. Les animaux sacrifiés étaient autopsiés. Nous avons procédé à l'inspection de tous les organes et des ganglions, on enlevait seulement ceux des organes qui présentaient quelques particularités en vue d'examen bactériologique, histologique et une inoculation éventuelle; les ganglions et la rate étaient toujours mis de côté. Avec un fragment de chaque ganglion on faisait de nombreux frottis en vue de rechercher le bacille de Koch.

Une moitié d'un ganglion était destinée à l'histopathologie avec le reste, c'est-à-dire la plus grosse partie, on inoculait les cobayes de passages. Si on inoculait les ganglions seuls et pas trop volumineux, nous nous bornions à les hacher avec des ciseaux fins; dans les cas où les ganglions étaient plus gros, plus nombreux et si en plus les viscères présentaient quelques particularités, nous les broyions dans un mortier stérile avec du sable en y ajouatnt un peu de sérum physiologique (5 cc. environ). La bouillie ainsi obtenue était presque entièrement injectée sous la peau d'un cobaye, de temps à autre à deux et même à trois. Après l'intervention, les animaux étaient numérotés et mis en cage.

LES TUBERCULIDES PAPULO-NÉCROTIQUES.

Les tuberculides papulo-nécrotiques, constituent le type nodulaire à petits nodules de la tuberculose cutanée atypique.

L'histopathologie nous montre tontôt des formations tuberculoïdes avec cellules épithélioïdes et nombreuses cellules géantes, tantôt une simple zone de nécrose entourée de lymphocytes, cellules conjonctives fixes et souvent centrées par une artériole qui signe l'origine hématogène. En 1929, Tamimura, Baba (83) et Takigawa injectèrent des bacilles tuberculeux dans le ventricule gauche du cobaye qui auparavant avait été inoculé sous la peau avec des bacilles tuberculeux humain et obtinrent une éruption papulo-squameuse et papulo-pustuleuse sans aucune structure tuberculeuse. Ces éléments, après 2 semaines, présentèrent des altérations de tuberculose typique et les auteurs trouvèrent des bacilles colorables.

Ils obtinrent les mêmes lésions avec des baciles bovins tués.

La recherche du bacille tuberculeux et l'inoculation au cobaye furent positives dans des cas plutôt rares (Philippson, MacLeod et Ormsby); d'autres expérimentateurs ont trouvé des bacilles acido-résistants dans les lésions sans toutefois arriver à tuberculiser le cobaye (Jordan, Nagamatsu, Whielfield) et d'autres plus heureux sont arrivés à tuberculiser le cobaye (Burnett, Boselini, Leiner et Spieler, Mariani, Mathilde Lateiner, Moskowski et Tamimura, Brunsgard put tuberculisé le cobaye et même arriver à cultiver le bacille de type humain.

En se basant sur l'aspect clinique et histologique des lésions et sur les recherches positives énumérées plus haut, la majorité des auteurs s'accordent pour admettre l'origine tuberculeuse de tuberculides papulo-nécrotiques. Notre maître, M. le Professeur

L.-M. Pautrier les considère comme une manifestation de la tuberculose cutanée atypique.

Cependant, les nouvelles notions sur les formes filtrantes du bacilles de Koch pouvaient, si elles étaient prouvées par l'expérimentation, expliquer la nature et la pathogénie des tuberculides en général et des tuberculides papulo-nécrotiques en particulier.

C'est Ravaut, Valtis et Nélis (67), qui ont orienté les recherches dans cette nouvelle voie. En 1927, ils ont inoculé 2 cobayes avec du pus et de la sérosité provenant de tuberculides papulo-nécrotiques de deux malades.

Chez les deux cobayes sacrifiés 23 jours après inoculation, ils ont trouvé une hypertrophie des ganglions surtout trachéo-bronchiques et après un examen prolongé, des bacilles de Koch typiques dans les frottis des ganglions, sans lésions tuberculeuses typiques.

En 1930, Ravaut, Valtis et Van Deinse (69), inoculent 3 cobayes avec le sang d'un malade atteint de tuberculides papulo-nécrotiques accompagnées d'une éruption lichenienne et de lésions rappelant le lupus érythémateux.

Le premier cobaye, inoculé avec 5 cc. du sang, sacrifié 9 mois après, ne présentait absolument rien. Le deuxième cobaye sacrifié 9 mois après ne présentait qu'une hypertrophie, mais la réinoculation de ses ganglions met en évidence, dans 3 passages, du bacille de Koch. Le troisième cobaye, inoculé avec 15 cc. de sang, meurt 7 mois après et dans les ganglions hypertrophiés on trouve quelques rares bacilles de Koch.

Les auteurs ont repris les inoculations du sang 8 mois après, au moment où l'éruption a disparu. Le cobaye sacrifié 42 jours après présentait dans les ganglions des bacilles de Koch typiques.

En 1930, Ravaut, Valtis et Guerra, avec du pus de tuberculides papulo-nécrotiques ont inoculé 9 cobayes sous la peau et tous les résultats ont été négatifs.

Par contre, chez un cobaye inoculé avec 15 cc. de sang, 20 jours après, ils ont constaté un petit abcès au point d'inoculation, une tuméfaction des ganglions et des bacilles de Koch dans le pus

et les ganglions. Le pus réinoculé aux autres cobayes a reproduit les mêmes lésions.

Deux autres cobayes sacrifiés 130 et 120 jours après ne présentaient absolument rien et la réinoculation a été négative.

En 1931, les mêmes auteurs (67) ont pratiqué l'inoculation au cobaye du sang et de sérosité d'une malade atteinte de tuberculides papulo-nécrotiques. Avec du sang, chez 2 cobayes ils n'obtinrent rien mais avec le pus et la sérosité, ils obtinrent, 22 jours après inoculation, dans les ganglions des bacilles de Koch typiques et une pseudo-tuberculose de Mallassez-Vignal.

En 1932, dans une communication Ravaut, Valtis et de Blasio (70), ont rapporté 3 nouveaux cas de tuberculides papulo-nécrotiques.

Dans le premier cas, ils ont constaté la présence du bacille de Koch dans les ganglions aux troisième et quatrième passages mais disparition au cinquième passage. Ensemencement du sang sur le milieu de Lœwenstein : négatif.

Dans le deuxième cas, présence de bacilles de Koch dans les ganglions à partir du deuxième passage. Disparition à partir du quartième passage. Ensemencement du sang sur le milieu de Lœwenstein : négatif.

Dans le troisième cas, inoculation de sang à deux cobayes avec trois passages négatifs et culture sur milieu de Lœwenstein également négatif.

En résumé, en partant du tissu morbide, deux résultats sont positifs sur 3 ; en partant du sang de malades, 4 résultats sont positifs sur 6. Les passages (jusqu'à cinq) étaient effectués de 20 jours à 9 mois. Malgré le nombre appréciable de passages, jamais les auteurs ne sont arrivés à exalter la virulence du bacille de Koch trouvé dans les ganglions ; au contraire, avec les passages répétés, les auteurs ont observé la disparition du bacille de Koch. Ils ne sont pas non plus arrivés à cultiver le bacille trouvé Quant à l'ensemencement du sang sur milieu de Lœwenstein, il fut constamment négatif.

Nous avons aussi inoculé le cobaye dans 2 cas de malades atteintes de tuberculides papulo-nécrotiques, soit avec du sang, soit avec un fragment de biopsie, soit enfin avec le pus et la sérosité des pustules et des lésions et en donnons ci-dessous le résultat.

Cas N° 1. — Melle Kl.... Jeanne, âgée de 21 ans, est atteinte de tuberculides papulo-nécrotiques des membres supérieurs et inférieurs et de tuberculides ulcéreuses aux jambes. La maladie a débuté par l'apparition d'une adénite suppurée chronique du cou et en même temps les tuberculides papulo-nécrotiques ont fait leur apparition ainsi que les tuberculides ulcéreuses.

Depuis, la malade présente des poussées et se fait admettre pour traitement à la clinique dermotalogique en 1927, 1929, 1930 et 1932. Aucun passé pulmonaire. Mais à l'examen radioscopique, tuberculose fibreuse du sommet droit avec péri-bronchite fibreuse. Cicatrice dans le sommet gauche. Une réaction extrêmement violente à la tuberculine se produit en même temps qu'apparaissent de nouvelles tuberculides.

Un cobaye inoculé en 1927 avec le liquide purulent retiré par ponction de la gomme du cou fait une tuberculose généralisée et meurt 48 jours après.

En 1932, le 15 avril, on inocule le cobaye B. 61 sous la peau avec le liquide contenu dans une vésicule survenue au bras après intradermo à la tuberculine. Sacrifié trois mois après, on ne trouve aucune lésion viscérale et les ganglions sont normaux. La recherche du bacille de Koch dans les frottis des ganglions est négative.

Premier passage (2ème cobaye). — Un ganglion broyé est inoculé sous la peau du cobaye B. 90. L'animal sacrifié 4 mois 1/2 après pèse 810 grammes (+ 390 gr.) et ne présente absolument rien de pathologique ni dans les organes ni dans les ganglions. Le passage est arrêté.

Le cobaye témoin évolue pendant 10 mois sans présenter aucun trouble ni lésion.

Cas N° 2. — Melle Bruck.... Alice, femme de chambre, âgée de 22 ans, présente un passé tuberculeux très chargé. Adénopathies suppurées du cou à l'âge de 8 ans et à 17 ans tuberculose du sommet des poumons. Actuellement, on ne trouve plus de lésion tuberculeuse en activité. Intradermo à la tuberculine très positive.

Cette malade présentait en 1931 des ulcérations au niveau des jambes profondément infiltrées s'étant formées par la confluence de petites ulcérations à l'emporte-pièce et qui, après guérison, sont réapparues en 1932. L'aspect, l'évolution et l'anatomopathologie faisaient de ces lésions un type intermédiaire entre les tuberculides papulo-nécrotiques et l'érythème induré de Bazin, type ulcéreux de Hutchinson. Notre Maître, M. le Professeur L.-M. Pautrier proposa d'appeler ces lésions «tuberculides ulcéreuces». Ce titre cadrait fort bien car la malade est revenue cette année à la clinique dermatologique pour les mêmes lésions que précédemment et une éruption de tuberculides papulo-nécrotiques en plus.

Nous avons inoculé 3 cobayes, dont 2 avec du sang et un avec un fragment de la biopsie le 30 février 1932.

Le cobaye témoin, B. 56, inoculé avec 10 cc. de sang non citraté dans l'aine présentait 5 jours après une escarre au point d'inoculation qui s'est cicatrisée, 15 jours après. L'animal a évolué pendant 9 mois sans présenter aucun trouble. Sacrifié, il pèse 840 gr. (+315 gr.); les viscrèes et les ganglions sont tout à fait normaux. Frottis des ganglions négatifs.

Le cobaye, B. 55 présente une petite escarre au point d'inoculation qui a été faite avec 10 cc. de sang mais qui s'est fermée d'ailleurs rapidement. 4 mois après on le sacrifie; il pèse 750 gr. (+ 225 gr.). Les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Les viscères sont tout à fait normaux. L'examen des frottis est négatif.

Premier passage (2ème cobaye). — Inoculation des ganglions broyés au cobaye B. 76. L'animal évolue normalement. Sacrifié 4 mois après, il pèse 850 gr. (+ 370 gr.). Les ganglions ne sont pas augmentés de volume. Les viscères sont normaux. La recherche de bacilles de Koch dans les frottis est négative.

Devant le manque de manifestation et de tout soupçon de lésion, nous arrêtons les passages.

Le cobaye B. 53, inoculé sous la peau avec le fragment broyé de biopsie provenant de lésions des deux jambes. L'animal présente un nodule dur au point d'inoculation mais qui disparaît dans un délai de 20 jours.

L'animal sacrifié 5 mois après pèse 830 gr. (+ 350 gr.); les ganglions ne paraissent pas hypertrophiés. Les viscères sont normaux, la rate seule est un peu augmentée de volume. Les recherches de bacilles de Koch dans les frottis des ganglions sont négatifs.

Premier passage. — Les ganglions minuscules broyés sont inoculés au cobaye B. 75 qu'on laisse évoluer pendant 4 mois. Sacrifié, il pèse 920 gr .(+ 390 gr.); les ganglions sont plus gros (grosseur d'un petit pois) que chez le cobaye B. 53. Les viscères sont sans particularités. La recherche du bacille de Koch dans les ganglions a été négative.

Deuxième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés sous la peau du cobaye C. 16. L'animal évolue normalement, ne réagit pas à la tuberculine 0,cc.10 au dixième. Sacrifié 5 mois après, il pèse 770 gr. (+ 300 gr.); les viscères sont normaux et les ganglions sont de la grosseur de ceux du précédent. Dans les frottis des ganglions trachéo-bronchiques, pas de bacilles acido-résistants, mais on trouve des grains acido-résistants. L'aspect est le même pour les frottis des ganglions inguinaux.

Troisième passage. — Les ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques broyés avec du sable stérile sont inoculés au cobaye C. 25.

Le 21 mai 1933, la malade étant réadmise, nous inoculons 2 cobayes C. 26 et C. 27 avec du pus et de la sérosité prélevés au niveau des jambes et émulsionnés dans 5 cc. d'eau physiologique.

Après une chute initiale, les cobayes augmentent de poids régulièrement. Le cobaye C. 26 sacrifié 22 jours après présente une légère hypertrophie des ganglions. Mais les viscères sont tout à

fait normaux. Un examen minutieux des lames (3 à 4 heures par lame) n'a révélé aucun élément bacillaire et montre seulement beaucoup de lymphocytes avec noyau en picnose.

Premier passage. — On réinocule les trois-quarts des ganglions et la moitié de la rate broyés dans un mortier stérile avec un peu de sable stérile et émulsionné dans 5 cc .de sérum physiologique à 2 cobayes. Les animaux évoluent sans accident.

En résumé nous avons inoculé dans deux cas de tuberculides ulcéreuses et papulo-nécrotiques 7 cobayes dont 2 avec du sang, 4 avec du pus et 1 avec fragment de biopsie.

Dans le premier cas, nous avons fait un seul passage. La durée des passages était de 3 à 4 mois 1/2; celui du cobaye témoin de 10 mois.

Dans le 2ème cas, nous avons fait 3 passages; dans l'inoculation par biopsie avec durée de passage de 5, 4 et 5 mois, dans l'inoculation avec le sang la durée de passage était de 4 mois et l'évolution du cobaye témoin était de 9 mois. Enfin avec l'inoculation avec le pus, un passage après 20 jours et l'expérience n'est pas encore terminée.

Jusqu'à ces derniers temps, nous avons inoculé au total 13 cobayes et tous les animaux étaient bien portants.

Jamais nous n'avons observé ni au cours de l'évolution, ni à l'autopsie le moindre signe d'une tuberculose possible; les cobayes évoluaient normalement et toujours après la chute initiale de poids (de 30 à 40 gr. par animal) augmentaient ensuite constamment (de 225 gr. jusqu'à 390 gr.).

Les cobayes de dernier et d'avant-dernier passages ainsi que les témoins né réagissaient pas à la tuberculine 0, cc.10 de tuberculine au dixième.

A l'autopsie, les ganglions étaient très peu hypertrophiés et seulement chez le cobaye C. 16; chez les autres, ils étaient presque de la taille normale.

Les examens des nombreux frottis de ganglions, malgré des recherches longues et minutieuses, champ par champ furent tou-

jours négatifs ; seuls les frottis des ganglions trachéo-bronchiques et inguinaux présentaient des grains acido-résistants et de nombreux lymphocytes en picnose.

En somme, résultats négatifs qui, s'ils ne prouvaient rien contre l'origine tuberculeuse possible de tuberculides papulo-nécrotiques, démontrent clairement que la méthode de passages successifs et l'examen bactériologique des frottis des ganglions fait tardivement ou précocement n'apporte pas toujours la preuve de l'origine tuberculeuse des tuberculides papulo-nécrotique lorsque les méthodes classiques ont déjà échouées.

L'ÉRYTHÈME INDURÉ DE BAZIN.

L'érythème induré de Bazin est une des tuberculides dont l'origine tuberculeuse, prête peut-être le moins à la discussion.

Déjà Bazin, en classant l'érythème induré dans le groupe des scrofulides érythémateuses, soulignait l'étroit rapport qui existe entre la tuberculose et l'érythème indurée.

Au point de vue histologique, on était orienté vers la tuberculose qui paraissait signée par la présence de tissu tuberculoïde hypodermique centré presque toujours par une trombo-phlébite et parfois même par les artères. L'origine hématogène est ici particulièrement nette.

La recherche de bacilles tuberculeux et l'inoculation directe au cobaye ont été positives dans les cas assez nombreux de Philippson, Thibierge, Ravaut, Gavazzani, Colcott Fox, Gougerot, Wilhelm Sier, Arndt, Bussalai et dans un cas de MM. Paurtier et Lévy. Jeanselme et Chevalier, en effectuant l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, ont provoqué d'abord une tuberculose irido-cornéenne, puis un mal de Pott où on pouvait mettre en évidence de nombreux bacilles de Koch.

Ainsi, la nature tuberculeuse de l'érythème induré de Bazin paraît largement prouvée. Pour cette raison, M. L.-M. Pautrier l'a classée non pas parmi les tuberculides vraies, mais parmi la tuberculose cutanée atypique.

Néanmoins la rareté relative des inoculations positives au cobaye nous a incité à appliquer la méthode des passages successifs. De Blasio (11) se basant sur les résultats d'inoculation au cobaye du sang provenant d'un malade atteint d'érythème induré de Bazin a conclu qu'il ne s'agit pas de bacilles tuberculeux normaux, mais de l'ultravirus tuberculeux. Ravaut, Valtis et Guerra (68) ont essayé d'inoculer le sang au cobaye dans 2 cas en utilisant 6 cobayes

par cas. Les résultats au moyen d'examens de frottis et de passages successifs ont été négatifs. Les auteurs ont regretté de n'avoir utilisé que le sang des malades, supposant obtenir de meilleurs résultats avec l'inoculation du tissu morbide.

En 1932, P. Ravaut, Valtis et de Blasio (70) rapportent encore 3 cas d'érythème induré de Bazin. Sur ces 2 cas, en inoculant toujours du sang de malades aux cobayes, ils ont obtenu dans un cas des bacilles de Koch dans les ganglions du cobaye au 3ème passage. Dans les 2 autres cas, inoculations suivies de 3 passages restés négatifs. Ensemencement de sang d'après la méthode de Lœwenstein négatif.

Nous avons effectué les inoculations avec du tissu de biopsies prélevées sur 3 malades atteints d'érythème induré de Bazin; nous avons fait 6 inoculations suivies de passages dans 3 cas dont voici les résultats.

Cas N° 1. — St.... Suzanne, entre dans le service le 14 décembre 1931; elle est âgée de 50 ans, mariée,

Maladie actuelle. — La malade présente depuis 4 mois des lésions typiques d'érythème induré de Bazin distribuées aux deux jambes et deux bras, de la grosseur allant d'une pièce de 2 francs à une pièce de 50 centimes.

A l'examen général, pas de tuberculose pulmonaire. Réaction à la tuberculine 1/5000ème légèrement positive, érythémateuse sans papules.

Biopsie faite le 15 décembre 1931 au niveau d'un élément de la jambe confirme pleinement le diagnostic clinique.

Avec la moitié du fragment de la biopsie finement hachée et broyée, on inocule 2 cobayes B. 38 et B. 39. Le cobaye B. 38 inoculé comme témoin sous la peau de la région inguinale, évolue pendant 10 mois, a augmenté de 250 grammes, sans présenter la moindre trace d'une infection; sacrifié, il ne présente absolument rien soit dans le système lympho-ganglionnaire, soit dans les viscères. Les ganglions inguinaux sont de la grosseur d'un grain de plomb. L'examen microscopique (frottis) n'a rien donné.

Le cobaye B. 39 inoculé dans le péritoine a évolué de la même façon en augmentant de poids (200 grammes en 7 mois). Tout au plus présentait-il dans les deux aines, à partir du 3ème mois, des masses molles constituées uniquement de tissu adipeux.

Sacrifié 7 mois après, il ne présnetait aucune lésion macroscopique visible; les ganglions étaient très légèrement hypertrophiés (grosseur d'un grain de blé, surtout les ganglions inguinaux). Les frottis n'ont révélé absolument rien.

Premier passage. — Les ganglions, après broyage, sont réinoculés sous la peau de l'aine du cobaye B. 87 qui évolue pendant 3 mois 1/2 en engraissant de 270 grammes.

Sacrifié, il ne présente absolument rien; même l'hypertrophie du premier cobaye n'existe pas chez lui. Les frottis des ganglions (minuscules) n'ont démontré aucun bacille acido-résistant. Par contre, certains artefats faits par le débris du tissu adipeux simulait un peu les formes bacillaires. Après un examen attentif il nous a été facile de constater qu'il ne s'agissait pas de bacilles acido-résistants.

Devant les résultats négatifs de nos examens macro- et microscopiques, nous n'avons pas jugé utile de prolonger les passages et nous nous sommes arrêtés.

Cas N° 2. — Andrée B...., âgée de 46 ans, mariée, mère de 3 enfants bien portants; pas d'ancédents tuberculeux héréditaires. Maladies d'enfance: diphtérie, coqueluche, rougeole. Elle entre pour la première fois dans le service dermatologique le 14 mars 1928 en présentant des nodules profonds, bien circonscrits adhérents au derme, sensibles au toucher, au niveau des jambes et des bras. Après un traitement au Novarsénobenzol et tuberculine, ces lésions disparaissent vers le moit d'août 1928. En 1932, nouvelle rechute des éléments au niveau des jambes et au niveau des bras. Cette fois-ci la malade se soumet à la biopsie sans être hospitalisée.

Son état général est satisfaisant: Bordet-Wassermann négatif, pas de lésions de tubreculose en activité aux poumons.

La biopsie a été pratiquée sur un nodule au niveau de la jambe droite et révèle bien l'image de l'érythème induré de Bazin, mais avec une nécrose graisseuse par ischiémie.

Avec les trois-quart fragment de la biopsie préalablement broyé, on inocule 2 cobayes sous la peau, dont l'un comme témoin.

Le cobaye B. 73, témoin, évolue pendant 10 mois sans présenter la moindre lésion ni infection. Sacrifié il pesait 270 grammes de plus et sauf les ganglions minuscules dans les aines, il ne présentait absolument rien.

Le cobaye B. 72 évolue pendant 2 mois en grossissant de 200 grs. Sacrifié, il ne présente aucune lésion macroscopique; dans les aines, un ganglion de la grosseur d'un grain de blé. Frottis fait avec la moitié du ganglion; 5 heures de recherches par lame n'ont donné aucun résultat.

Premier passage. — Le reste du ganglion est broyé et réinoculé sous la peau au cobaye B. 93. Trois mois après, on le sacrifie sans avoir observé aucune tuméfaction ganglionnaire. Le cobaye était en très bon état, il avait engraissé de 350 grammes. A l'autopsie, il ne présentait même pas de trace de ganglion; nous avons arrêté les passages.

Cas N° 3. — W.... Marie, âgée de 35 ans, se présente à la policlinique dermatologique le 26 mars 1930. Elle présentait au niveau des jambes, depuis le mois de juin 1929, une éruption de nodosités hypodermiques limitées en surface, tout à fait caractéristiques de l'érythème induré de Bazin. La biopsie a pleinement confirmé le diagnostic clinique. Bordet-Wassermann négatif. Réaction à la tuberculine positive.

Trois-quarts du fragment de la biopsie sont inoculée à un lapin et à un cobaye.

Le lapin est en parfait état sans aucune lésion décélable.

Le cobaye A. 72 est mort spontanément un mois après l'inoculation fortement amaigri, mais ne présentant rien de pathologi-

que. Les ganglions sont un peu hypertrophiés. L'examen de frottis : négatif.

Premier passage. — Avec le produit de biopsie des ganglions on inocule le cobaye A. 74 qui évolue pendant 11 mois sans rien présenter soit au cours de son évolution soit lorsqu'on l'a sacrifié.

Ainsi, en inoculant la biopsie de 3 malades atteints d'érythème induré de Bazin incontestable à 5 cobayes et à un lapin, nous n'avons pas pu découvrir après de minutieuses recherches (3 à 5 h. par lame) de bacille acido-résistant, ni tuberculiser les animaux.

Les cobayes et le lapin évoluèrent normalement et augmentèrent de poids (200 à 300 grammes). Un seul cobaye est mort spontanément fortement amaigri, mais sans aucune lésion décélable. A l'autopsie, nous n'avons pas trouvé trace de la moindre lésion ; seuls les ganglions étaient un peu hypertrophiés.

La durée totale de l'expérience fut de 6 à 12 mois. Nombre de passage : 1 dans les 3 cas. Durée des passages : de 1 à 7 mois. Temps d'évolution des animaux témoins : 10 à 12 mois.

Nous n'avons pas continué les passages (peut-être à tort) par suite du manque de lésion la plus minime.

Quant à la durée des passages, qu'elle ait été de 2 à 3 mois comme dans le 2ème cas, 1 mois comme dans le 3ème cas ou de 7 mois dans le premier, les résultats d'autopsie ne différaient guère.

Nous nous gardons bien, de ce fait, de tirer une conclusion de nos expériences ni de celles de Ravaut ; nous ne contestons pas l'origine tuberculeuse de l'érythème induré de Bazin, mais nos résultats négatifs nous autorisent à faire la remarque que la méthode d'inoculation et de passages successifs est encore loin d'être la clef de la question de l'origine tuberculeuse d'une affection dont la nature tuberculeuse n'est pas mise en doute.

SARCOIDES.

Le groupe des sarcoïdes comprend les sarcoïdes dermiques ou lupoïdes miliaires dissiminées, l'angio-lupoïde et les sarcoïdes hypodermiques.

Dans les lupoïdes histologiquement, on trouve de larges amas dermiques de cellules épithélioïdes entourées de lymphocytes, mais les cellules géantes y sont très rares et il est presque impossible de trouver les formations rappelant le follicule tuberculeux.

Malgré une certaine coexistence des lupoïdes avec d'autres manifestations de la tuberculose, il existe de nombreux cas où on les trouve chez des sujets complètement indemnes de tuberculose.

Les cas d'inoculation positive au cobaye d'une lupoïde sont extrêmement rares et parfois même discutables, comme le cas de Kyrle; par contre de nombreux auteurs comme Pollitzer, de Behring, Unna, Wolfheim, Strumpke, Schweitzer, Oppenheim, Gray et d'autres, ne sont pas arrivés à obtenir les preuves de l'origine tuberculeuse des lupoïdes soit par recherche de bacilles, soit par inoculation aux animaux, soit par intradermo-réaction à la tuberculine.

Dans un certain nombre de cas, les lupoïdes sont d'origine incontestablement syphilitique (Ravaut, Pautrier).

Dans les sarcoïdes hypodermiques de Darier-Roussy, on trouve une structure histologique se rapprochant davantage des lésions tuberculeuses. La reproduction expérimentale des sarcoïdes chez le cobaye, après injection de chloroformo-bacilline, l'amélioration des sarcoïdes par le traitement tuberculinique avaient conduit Darier à les classer dans les tuberculides qui ne contiennent pas de bacilles et ne tuberculisent pas le cobaye.

Richard Volk est arrivé, malgré l'absence de bacille dans le tissu d'une sarcoïde, à provoquer une iritis et la tuberculose pulmonaire du lapin par l'inoculation intra-oculaire.

Dans un cas de M. Pautrier, l'intradermo à la tuberculine était fortement positive.

L'aspect histologique et clinique rapproche les sarcoïdes de l'érythème induré de Bazin et même Lewandowski voulait rattacher les sarcoïdes à l'érythème induré de Bazin sous le nom de «tuberculose indurée sous-cutanée».

Si les rapports de certaines sarcoïdes hypodermiques avec la tuberculose sont incontestables, d'autre part nous connaissons l'origine syphilitique indéniable d'autres cas et c'est pour cette raison que M. PAUTRIER demandait la révision de ce groupe déjà en 1914.

Pour nous, nous croyons que les lupoïdes miliaires et les sarcoïdes hypodermiques représentent une tuberculide syndrome et que pour chaque cas particulier il faut faire une analyse clinique complète et pratiquer tous les examens de laboratoire de contrôle.

Avec la théorie de virus filtrant et de granulémie prébacillaire de Calmette, on pouvait espérer fournir l'explication de l'étiologie des sarcoïdes se rattachant à l'infection tuberculeuse. Encouragés par les expériences de Ravaut et Valtis, nous avons entrepris quelques expériences.

En effet, Ravaut, Valtis et Guerra, dans la «Presse Médicale» et auparavant, dans le C. R. de la Soc. de Biol., 8 mai 1929, ont rapporté un cas de sarcoïdes sous-cutanées dans lequel ils sont arrivés à mettre en évidence l'origine tuberculeuse.

Ils ont inoculé le cobaye avec une biopsie d'une sarcoïde broyée et émulsionnée dans de l'eau physiologique. Sur 6 cobayes, 3 sont restés vivants et 15 jours après inoculation ils n'ont pas réagi à la tuberculine au 1/100ème. 2 cobayes sont morts 20 et 28 jours après inoculation. A l'autopsie, ces auteurs n'ont constaté qu'une légère hypertrophie ganglionnaire. Après un examen minutieux, ils sont arrivés à mettre en évidence les bacilles acido-résistants ayant tous les caractères de bacilles de Koch. 3 co-

bayes sacrifiés 37 jours après ne présentaient rien et les recherches de bacilles acido-résistants sont restées vaines.

En 1932, P. Ravaut, Valtis et de Blasio obtiennent des résultats négatifs en partant du sang de malades présentant respectivement des sarcoïdes sous-cutanées et des sarcoïdes de la face. L'inoculation du sang à 2 cobayes par cas, même aux quatrième et troisième passages, n'a rien donné. Par contre, dans le premier cas, l'ensemencement du sang d'après la méthode de Lœwenstein a été positif.

Les auteurs tirent de ces faits la conclusion que dans le tissu de sarcoïdes se trouve un virus déterminant chez le cobaye des lésions analogues (type Calmette-Valtis) à celles que produit l'ultra-virus tuberculeux.

Nous avons fait des inoculations au cobaye et effectué des passages successifs dans un cas de lupoïdes miliaire et dans deux cas de sarcoïde hypodermique, soit avec fragment de la biopsie (2 cas), soit avec du sang.

Lupoïdes miliaires de la face.

Cas N° 1. — M...., 42 ans, est atteint de lupoïdes miliaires qui lui criblent la face. Ces lésions, histologiquement, sont absolument superposables à celles du lupus tuberculeux vrai; cependant ces lésions sont apparues d'une façon éruptive en 3 ou 4 jours, envahissant tout le visage en moins d'une semaine. Pas d'antécédents tuberculeux, pas de lésions pulmonaires, mais une réaction très forte à la tuberculine. Bordet-Wassermann, Hecht-Bauer: négatifs.

On inocule avec fragments de biopsie broyée 2 cobayes dont l'un sert de témoin et qui, après 13 mois, ne présentait aucune lésion ni viscérale, ni ganglionnaire.

Le 2ème cobaye A. 69, sacrifié 4 mois après ne présente qu'une légère hypertrophie ganglionnaire, mais sans aucun bacille acido-résistant.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés sous la peau du cobaye 100. Sacrifié 3 mois 1/2 après, il ne présente aucune lésion. Les ganglions sont minuscules.

Deuxième passage. — On réinocule les ganglions broyés au cobaye 94 qui, après avoir évolué pendant 5 mois sans aucun trouble est sacrifié. Il ne présente absolument rien nous permettant de penser à une tuberculose.

Les passages sont arrêtés.

Cas N° 2. — Wern.... Marie, âgée de 35 ans, est atteinte de sarcoïdes hypodermiques du type Darier-Roussy tout à fait caractéristiques tant au point de vue clinique qu'histologique, mais rien dans les antécédents héréditaires, ni personnels de la malade, ni dans son état actuel ne permettent de penser à la tuberculose. L'intradermo à la tuberculine répétée 2 fois est restée complètement négative. Du côté de la syphilis, aucun signe clinique, le Bordet-Wassermann et le Hecht-Bauer ainsi que le Vernes sont complètement négatifs.

Avec un fragment de la biopsie préalablement broyé, on inocule 5 cobayes dont 2 servent comme témoins. Les cobayes témoins A. 64 et A. 65 évoluent pendant 14 mois. Sacrifiés, ils ne présentent aucune lésion soit viscérale, soit ganglionnaire.

A) Le cobaye A. 61 meurt spontanément après 40 jours sans aucune lésion apparente. L'examen des frottis des ganglions est négatif.

Premier passage. — Cobaye A. 71. — Il est inoculé avec des ganglions broyés sous la peau de l'aine et évolue pendant 37 jours. Sacrifié, il ne présente rien d'anormal. Les examens des frottis sont complètement négatifs.

Deuxière passage. — Les ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques broyés sont inoculés au cobaye A. 78. Sacrifié 52 jours après, l'examen des frottis des ganglions est négatif.

Troisième passage. — Les ganglions trachéo-bronchiques et inguinaux sont broyés et inoculés au cobaye A. 83. Sacrifié 41 jours après il ne présente aucune lésion.

Quatrième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 96 qui, sacrifié 80 jours après ne présente aucune lésion; les ganglions sont légèrement hypertrophiés.

Cinquième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 97. Sacrifié 30 jours après, il ne présente aucune lésion et les ganglions sont très petits.

Sixième passage. — On inocule les ganglions broyés sous la peau du cobaye 80. Après 90 jours on sacrifie l'animal sans trouver la moindre lésion.

L'examen attentif de nombreux frottis de ganglions n'a pas permis de déceler, tout comme chez les cobayes précédents, le moindre bacille acido-résistant.

B) Le 2ème cobaye, sacrifié 65 jours après, présente les ganglions mésentériques augmentés de volume mais pas de lésions des organes. L'examen des frottis reste complètement négatif.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés sous la peau du cobaye A. 75. Sacrifié 77 jours après, il ne présente aucune lésion des organes; les examens bactériologiques restent complètement négatifs.

Deuxième passage. — Les ganglions sont inoculés sous la peau du cobaye A. 84 qui, sacrifié 40 jours après ne présente rien.

Troisième passage. — On réinocule les ganglions au cobaye A. 95 et on le sacrifie 59 jours après, en ne constatant aucun changement.

Quatrième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 98. L'animal sacrifié 53 jours après ne présente aucune lésion et aucun bacille acido-résistant dans les ganglions.

Cinquième passage. — Les ganglions broyés sont réinoculés au cobaye 88 qui est sacrifié 88 jours après sans présenter la moindre lésion dans les organes ni dans les ganglions ni de bacilles acido-résistants dans les frottis de ganglions.

Les passages sont arrêtés.

C) Le 3ème cobaye, sacrifié 90 jours après ne présente qu'une hypertrophie ganglionnaire très modérée sans présence de bacilles acido-résistants.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 77 qui, sacrifié 60 jours après, ne présente aucune lésion dans les organes; les ganglions sont plus petits que chez le cobaye précédent. Recherche des bacilles acido-résistants négative.

Deuxième passage. — Réinoculation des ganglions broyés au cobaye A. 94. 96 jours après il ne présente aucune lésion et les ganglions étaient minuscules.

Troisième passage. — Réinoculation des ganglions broyés au cobaye A. 100 qui, sacrifié 51 jours après présentait à peine des traces de ganglions.

Quatrième passage. — Réinoculation des ganglions au cobaye 77 qui, sacrifié 116 jours après était indemne de toute lésion viscérale et ganglionnaire.

Cas N° 3. — Berg.... Georges, 46 ans, est admis au mois de mai 1931 dans le service de M. le Professeur L.-M. PAUTRIER. Il présentait une éruption de nodosités dermo-hypodermiques au niveau du thorax, sur le dos, la face et le cou. En même temps le malade présentait une adénopathie généralisée et la rate augmentée de volume.

Le diagnostic de sarcoïde de type dermique à localisation dermo-hypodermique fut posé. Le Bordet-Wassermann était négatif ainsi que la réaction à la tuberculine. Malheureusement le malade a refusé la biopsie de sorte que pour l'inoculation nous nous sommes vus obligés d'utiliser le sang du malade.

Nous avons inoculé le 4 juin 1931 un cobaye femelle comme témoin avec 5 cc de sang frais non citraté dans l'aine et nous l'avons laissé évoluer pendant 18 mois 1/2. Au cours de l'évolution, il a donné naissance à 4 petits. Sacrifié, il pesait 800 grammes, ayant augmenté de 410 grammes et ne présentait aucune lésion viscérale ni ganglionnaire.

a) Le cobaye B. 19, inoculé avec le culot (2,cc.5) de 10 cc. du sang citraté, laqué et centrifugé. Sacrifié 12 mois après ne présentait aucune lésion viscérale.

Frottis : négatif. A l'examen histologique des ganglions on trouve la structure bouleversée, le sinus rempli de lymphocytes avec par endroit la desquamation de cellules endothéliales.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye B. 92 qui évolue pendant 4 mois sans présenter aucun trouble. Sacrifié, il pèse 850 grammes (+ 420 gr.) ne présente aucune lésion viscérale, les ganglions sont très petits. L'examen des frottis est négatif.

Deuxième passage. — On réinocule les ganglions au cobaye C. 7 qui évolue pendant 5 mois sans présenter aucun trouble et ne réagit pas à la tuberculine 0,cc.10 au dixième.

A l'autopsie, pas de lésion viscérale. Les ganglions inguinaux et mésentériques sont de la grosseur d'un grain de mil. L'examen des frottis est négative. Devant le manque absolu de lésion, on arrête les passages.

b) Un 3ème cobaye B. 12, est inoculé avec 5 cc. de sang frais non citraté sous la peau de l'aine. On le laisse évoluer aussi pendant 12 mois. On ne trouve rien ni au cours de l'évolution ni à l'autopsie ; les ganglions sont de la grosseur d'une lentille ; le poids du cobaye est de 620 gr. (+ 225 gr.). Les frottis ne révèlent aucun bacille acido-résistant.

Premier passage. — On réinocule les ganglions broyés au cobaye C. 1., qu'on laisse évoluer pendant 9 mois. Il ne réagit pas à la tuberculine 0,cc.10 au dixième et à l'autopsie on ne trouve absolument rien et les ganglions sont minuscules. Frottis des ganglions négatifs. On arrête les passages.

En résumé, nous avons inoculé 1° le fragment de tissu de lupoïdes miliaires d'une femme présentant une intradermo-réaction à la tuberculine positive à deux cobayes dont l'un servant de témoin et chez l'autre nous avons fait deux passages. Durée de l'expérience. 12 mois 1/2 ; durée des passages 5, 3 et 4 mois. Chez aucun cobaye, nous n'avons pas pu ni macroscopiquement ni par l'examen des frottis déceler une tuberculose.

Dans un cas de sarcoïdes hypodermiques, nous avons inoculé avec du tissu morbide 5 cobayes dont 2 comme témoins et chez les 3 nous avons fait des passages, respectivement 6, 5 et 4 passages. La durée d'un passage était de 37 à 116 jours. Durée totale de l'expérience : 15 mois.

Sur 20 cobayes, 1 seulement est mort d'une infection intercurrente. Les cobayes ont bien supporté les inoculations et passages et ont augmenté de poids. Les réinoculations ont été faites comme toujours avec les ganglions broyés, avec un peu de sérum physiologique et inoculation sous la peau de l'aine.

Pas une fois sur ces 20 cobayes nous n'avons trouvé la moindre lésion tuberculeuse ; pas une fois nous ne sommes arrivés à mettre en évidence le bacille de Koch dans le frottis des ganglions malgré de longues et minutieuses recherches.

Dans le troisième cas de sarcoïdes, inoculation avec du sang à 3 cobayes suivie dans deux cas de passage (respectivement 1 et 2) n'a pas abouti à tuberculiser le cobaye.

Tous les 6 cobayes de primo-inoculation et de passages évoluèrent normalement sans présenter aucune lésion et à la fin de l'expérience ne réagirent pas à l'intradermo à la tuberculine 0,cc.10 au dixième. Dans les ganglions, nous n'avons pas trouvé de bacilles acido-résistants. Il est vrai que nous avons peut-être laissé trop longtemps évoluer les cobayes de primo-inoculation (12 mois pour ces cobayes, 9 mois pour ceux de passages). Tous ces cobayes se portaient admirablement bien et les autopsies n'ont révélé aucune lésion suspecte de tuberculose.

Le même aspect histologique que nous avons trouvé dans les ganglions du cobaye B. 12 (pauvre en follicule et catarrhe des sinus) nous l'avons constaté aussi dans les ganglions d'un cobaye normal qui n'a subi aucune inoculation.

Et pourtant ces 3 cas étaient bien choisis parmi les cas qui ne présentaient aucun rapport avec la syphilis et par contre dans lesquels on pouvait supposer l'origine tuberculeuse.

Du fait de résultats d'inoculations et de recherches de bacilles de Koch négatifs pouvons-nous éliminer l'origine tuberculeuse

dans nos 3 cas? Nous ne le pensons pas, mais c'est sans doute la méthode employée qui est insuffisante pour trancher la question de l'origine tuberculeuse d'une sarcoïde étudiée.

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX.

L'origine tuberculeuse du lupus érythémateux est généralement admise en France depuis 1881 bien que son histopathologie, qui est celle d'une inflammation chronique, ne soit nullement spécifique de la tuberculose.

Les arguments en faveur de l'origine tuberculeuse du lupus érythémateux ont été jusqu'ici surtout cliniques mais d'ailleurs d'une interprétation assez discordante. C'est ainsi que pour démontrer la coïncidence du lupus érythémateux avec d'autres manifestations tuberculeuses cutanées ou viscérales, certains auteurs arrivent, comme Ehrmann et Falkenstein à un pourcentage de 98,4 %, tandis que d'autres auteurs comme Goeckmann arrivent seulement à 35 %, Riehl à 30 % et Mac-Leod à 7.5 %.

La réaction locale à la tuberculine paraît être constante chez les malades atteints de lupus érythémateux (Schaumann, Fönss); par contre la réaction focale a été positive dans un nombre de cas très restreints. Entre autres, l'intradermo du produit de filtrat de tissu de lupus érythémateux sur bougie Chamberland L 2 aurait donné entre les mains de Bruno Bloch et Fuchs une réaction positive analogue à celle produite par la tuberculine chez les malades qui présentaient auparavant une forte intradermo-réaction tuberculinique. Bruno Bloch et Fuchs ont conclu que dans les lésions de lupus érythémateux se trouve de la tuberculine.

Par contre si l'on envisage les deux signes de certitude de l'origine tuberculeuse: recherches du bacille et inoculation au cobaye; nous sommes en possession d'un nombre infime de résultats positifs sur un nombre très grand de recherches.

Arndt, Hiduka, Friedlaender, Spiethoff sur des lésions excisées et traitées à l'anti-formine sont arrivés à mettre en évidence

des bacilles acido-résistants mais qui, comme dans le cas de Spiethoff, inoculées au cobaye sont restées sans effet.

L'inoculation n'aurait été positive que dans deux cas très heureux de Gougerot (le dernier cas date de 1932), un cas de Ehrmann et Reiner et dans 4 cas de Bruno Bloch et Fuchs. Benson Cannon et Georges Ornstein, sur 23 cobayes inoculés avec le tissu morbide auraient obtenu 5 cobayes tuberculisés.

Par contre, M. PAUTRIER aurait inoculé plus de trente cinq lupus érythémateux et n'a jamais obtenu de résultats positifs (au sens de la tuberculose classique du cobaye; type Villemin).

Avec la nouvelle théorie du virus filtrant, on a repris les expériences d'inoculation au cobaye, soit du filtrat du tissu morbide, soit avec du sang des malades.

Déjà en 1913, Bruno Bloch et Fuchs (8a), en inoculant au cobaye des fragments de lupus érythémateux incontestable sous la peau et dans le péritoine obtinrent: dans le premier cas 2 cobayes morts 3 mois après inoculation, l'un ave une tuberculose discrète des ganglions, et l'autre atteint d'une péritonite tuberculeuse; dans le deuxième cas: 2 cobayes sont morts respectivement 6 et 7 mois après avec une tuberculose généralisée à marche lente. En réinoculant ces lésions aux autres cobayes, ils ont exalté la virulence et les cobayes de passages mouraient en 1 mois 1/2 à 2 mois. Dans le 3ème cas, 2 cobayes sont morts ne présentant qu'une hypertrophie généralisée des ganglions sans lésions macroscopique et sans bacilles de Koch.

Au premier passage de la rate et des ganglions broyés, les auteurs ont reproduit la même hypertrophie ganglionnaire, mais au 2ème passage (3ème cobaye) 3 mois après l'inoculation, les auteurs ont trouvé la tuberculose ganglionnaire et de la rate avec présence de bacilles de Koch.

Dans le 4ème cas, enfin, ils ont obtenu une hypertrophie qui s'est reproduite après passage au 2ème cobaye, mais avec présence de bacilles acido-résistants.

L'injection du sang de la même malade à plusieurs cobayes n'a donné aucun résultat positif.

En résumé, Bruno Bloch a inoculé du tissu de lupus érythémateux et a obtenu soit une tuberculose du cobaye à marche lente, peu virulente, soit une tuberculose atypique caractérisée seulement par une hypertrophie ganglionnaire, mais cette tuberculose au 2ème passage se transforme en une tuberculose peu virulente également, mais certaine. Le sang de la malade inoculé au cobaye restait sans effet.

En Italie, Balbi (47) en inoculant du tissu morbide de lupus érythémateux a obtenu une hyperplasie ganglionnaire du cobaye et au 1er passage (2ème cobaye) la tuberculisation.

Manganotti (47) fut encore plus heureux. En inoculant le produit de filtration de lupus vulgaire et érythémateux sur bougie Chamberland L 3, L 4, il provoqua chez le cobaye l'hypertrophie et même la caséïfication avec présence de bacilles de Koch. Il conclut non seulement sur la nature tuberculeuse du lupus, mais aussi sur la présence de formes filtrantes de bacilles de Koch dans ces lésions.

Par contre, Tarantelli (84), en étudiant la forme filtrante du bacille de Koch inocule chez 7 cobayes (de primo-inoculation et de passage le filtrat de tissu de lupus érythémateux et de lupus vulgaire; il observe un amaigrissement mais pas de chancre d'inoculation, une hypertrophie ganglionnaire, surtout des ganglions trachéo-bronchiques mais sans ramollissement et hypertrophie lymphoïde de la rate.

Les examens bactériologiques ont été négatifs de même que les réactions à la tuberculine. L'auteur conclut en niant la présence de virus filtrant dans les lésions étudiées.

Par la suite, Ravaut, Valtis et Guerra rapportent leurs recherches sur le lupus érythémateux. Ils inoculent uniquement le sang de 10 malades atteints de lupus érythémateux à 28 cobayes.

Sur ces 28 cobayes, 2 seulement, avec des malades différents, ont donné des résultats positifs.

Dans le premier cas, ce n'est qu'au 3ème passage (4ème cobaye) que les auteurs trouvent des bacilles de Koch dans les gan-

glions trachéo-bronchiques. Le passage durait de 20 jours à 3 mois.

Dans le deuxième cas, ils trouvent du bacille de Koch chez le 3ème cobaye (2ème passage). Le passage durait de 17 jours à 45 jours.

Les auteurs, sans insister sur l'étiologie tuberculeuse du lupus érythémateux, concluent que le sang des malades contient l'ultravirus tuberculeux qui n'apparaît, sous sa forme bacillaire, qu'aux 2ème et 3ème passages.

En 1933, Bohnstedt (12), s'inspirant des travaux de Ramel inocula le sang citraté et laqué et le sédiment des urines de deux malades atteints de lupus érythémateux au cobaye. Même avec deux passages, l'auteur n'a enregistré que des résultats négatifs; les passages duraient 3 à 4 semaines; le dernier passage 3 mois.

Dans le lupus érythémateux, nous avons appliqué la même technique d'inoculation que dans les érythèmes polymorphes. Nous avons injecté du sang frais non citraté sous la peau de la région abdomino-inguinale droite. Nous apportons ici trois cas d'inoculation; parmi ces 3 cas, les 2 derniers concernent le lupus érythémateux classique, soit la forme aberrante, soit la forme fixe et entrent donc dans le sujet de notre discussion.

En ce qui concerne la première observation, il s'agit d'un lupus exanthématique aigu qu'on pourra nous reprocher d'avoir éventuellement classé à tort, car nous pensons, ainsi que notre Maître, M. le Professeur L.-M. Pautrier, que cette affection est peut-être différente du lupus érythémateux ordinaire.

Cas N° 1. — Schn.... Marie, âgée de 27 ans, entre dans le service; elle est atteinte de lupus érythémateux à forme aiguë exanthématique. Les lésions occupent la face, les paumes des mains où elles auraient débuté et une partie de la région sternale avec formation de phlyctènes.

L'examen général: poumons à la radioscopie et radiologie,

ne présente aucune particularité; l'intradermo-réaction à la tuberculine et le Pirquet sont faiblement positifs; le Bordet-Wassmann et le Hecht-Bauer sont complètement négatifs.

La malade présente de grandes oscillations thermiques: 40° et 41°.

C'est le neuvième jour de son séjour à l'hôpital, le 17 juin 1930, lorsque la malade a une température de 39°6, qu'on a inoculé 2 cobayes avec du sang. Le cobaye A. 79, témoin, est mort spontanément 11 mois après sans avoir présenté la moindre lésion. Dans les ganglions minuscules, aucune forme bacillaire acido-résistante. Le cobaye A. 90 évolue pendant 2 mois; sacrifié, il ne présente qu'une hypertrophie très modérée des ganglions dont l'examen des frottis ne décèle rien.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont réinoculés au cobaye 90. L'animal sacrifié 3 mois après ne présente rien.

Deuxième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye 98 qui, sacrifié un mois après ne présentait rien d'anormal.

Troisième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye 87 (4ème cobaye) qui est mort spontanément 6 mois après sans la moindre lésion macroscopique et ne présentant pas de bacille acido-résistant dans les ganglions.

Cas N° 2. — Madame Bach.... Adèle, âgée de 27 ans, est venue consulter le 6. 10. 1931 pour un lupus érythémateux qui aurait débuté 4 ans auparavant.

La malade présentait un lupus érythémateux à forme congestive, dans la région sternale des lésions de lupus érythémateux fixe et au niveau des mains des lésions intermédiaires entre le lupus érythémateux à petits éléments, des engelures ulcérées et un angiokératome. La malade maigrissait depuis quelque temps sans présenter de fièvre. L'examen général ne présente aucune particularité; le Bordet-Wassermann est négatif.

Avec du sang de la malade, on inocule 2 cobayes, chacun reçoit 10 cc. dans l'aine; le cobaye A.a. 91 est laissé comme témoin. Il évolue pendant 9mois; après avoir maigri, il reprend

et pèse, le jour de l'autopsie 570 grammes; il ne présente pas de ganglions et tous les organes sont tout à faits normaux.

Le cobaye A.a. 92 inoculé est sacrifié 2 mois après. Il ne présente rien de particulier.

Premier passage. — Avec les ganglions broyés du cobaye A. a. 92 on inocule le cobaye A. 86 sous la peau. Sacrifié 10 mois après, il ne présentait rien d'anormal et les ganglions étaient de la grosseur d'un grain de plomb chacun. Les frottis faits avec les ganglions n'ont rien donné.

Deuxième passage. — Broyage des ganglions et inoculation au cobaye B. 91. Il évolue pendant 4 mois. Sacrifié, il pèse 850 gr. (+ 420 gr.). Il présente à l'autopsie des masses adipeuses dans les aines au centre desquelles on retrouve quelques ganglions de la grosseur d'un grain de plomb. Les frottis des ganglions, après de longues recherches, ne donnent absolument rien.

Troisième et dernier passage (4ème cobaye). Cobay C. 10. Il évolue pendant 5 mois; à la tuberculine 10% il ne réagit pas. Sacrifié, il pèse 745 grammes (+ 375 gr.). Les ganglions inguinaux au nombre de 4 sont de la grosseur d'un petit pois vert, dans les aisselles il y a un ganglion minuscule. Les viscères ne présentent aucune lésion macroscopique. Dans les frottis des ganglions, à l'examen, on n'a pas pu trouver aucun bacille acido-résistant.

En face des résultats complètement négatifs, nous avons arrêté les passages.

Cas N° 3. — Madame Hunz.... Mathilde, âgée de 29 ans, mariée, mère d'un enfant bien portant vient consulter à la policlinique dermatologique le 28 juillet pour un lupus érythémateux des joues, du nez de la forme de l'herpès Crétacé de Cazenave. La maladie aurait débuté il y a 4 mois. La malade est bien portante; à l'examen médical et radiologique, elle ne présente aucun signe de tuberculose pulmonaire. Pirquet et intradermo à la tuberculine légèrement positifs. Bordet-Wassermann négatif.

On inocule le 28 juillet 1932 un cobaye comme témoin qui évolue 11 mois 1/2 sans présenter aucun trouble ni lésion.

L'autre cobaye, B. 94 est inoculé sous la peau avec 10 cc. de sang frais. Le cobaye se porte bien, ne présente pas de lésion et, sacrifié le 4ème mois après, pèse 650 grammes (+ 310 gr.). A l'autopsie, on ne décèle aucune lésion macroscopique; le foie et la rate sont tout à fait normaux, mais il y a une légère hypertrophie ganglionnaire; les ganglions inguinaux sont de la grosseur d'un grain de blé. Pas de bacille acido-résistant dans les frottis.

Premier passage. — Avec le produit de broyage des ganglions on inocule le cobaye C. 9, qu'on laisse en vie pendant 5 mois. Sacrifié, il pèse 785 grammes (+ 225 gr.). On trouve une légère hypertrophie ganglionnaire; les ganglions inguinaux sont en effet de la grosseur d'une lentille. La rate présente également une hypertrophie lymphoïde; les autres viscères sont sans particularités.

Dans le frottis des ganglions, nous ne trouvons pas de bacilles acido-résistants, mais seulement les grains assez abondants acido-résistants.

Deuxième passage (3ème cobaye). — Les ganglions, un morceau de la rate et du foie sont broyés avec du sable et injectés sous la peau des cobayes C. 30 et C. 29. Les animaux évoluent normalement.

En résumé, nous avons inoculé avec du sang, dans un cas de lupus exanthématique aigu, 2 cobayes et chez l'un nous avons fait 3 passages successifs. La durée de passage était de 2, 3, 1 et 6 mois. La durée de l'expérience 12 mois. Durée de l'évolution du cobaye témoin 11 mois. Nombre total des animaux de primo-inoculation et de passages 5.

Tous ces animaux évoluaient normalement en augmentant de poids et un seul cobaye sur 5 est mort spontanément d'une infection intercurrente. A l'autopsie ni macroscopiquement ni sur les frottis des ganglions nous ne sommes pas arrivés à trouver la moindre lésion suspecte de tuberculose, le moindre bacille acido-résistant.

Dans deux cas de lupus érythémateux, nous avons inoculé 4 cobayes et nous avons effectué 3 passages dans un cas et 2 passages dans l'autre. Durée de l'expérience dans le premier cas: 22 mois; dans le 2ème cas: 10 mois. Durée de passage dans le premier cas: 2, 10, 4 et 5 mois et dans le deuxième passage 4, et 5 mois. Durée de l'évolution des cobayes témoins 22 mois et 10 mois 1/2.

Les cobayes ont évolué normalement en augmentant de poids (de 225 à 420 gr. par animal) et sur 10 cobayes de primo-inoculation et de passage, pas un n'est mort spontanément.

A l'autopsie, nous n'avons jamais observé aucune lésion suspecte de tuberculose. Les ganglions de temps en temps étaient légèrement hypertrophiés et seulement dans un cas (cobaye C. 9, 2ème cas) l'hypertrophie était très accentuée. Dans les frottis des ganglions de ce cobaye, nous avons observé des grains acido-résistants; nous avons fait une réinoculation à deux autres cobayes qui évoluent actuellement.

Dans un autre frottis de ganglions, nous n'avons pas pu mettre en évidence même un seul bacille acido-résistant.

On pourra nous reprocher, dans cette expérience, de nous être servis uniquement du sang au lieu de lésions morbides qui ont donné des résultats si heureux dans le cas de Bruno Bloch et Fuchs. Ensuite le nombre assez restreint de cas (un cas de lupus exenthématique, et deux de lupus érythémateux) et des cobayes (6 cobayes de primo-inoculation) et dans le 2ème cas la durée excessivement prolongée, du 1er passage.

Il est par conséquent très difficile de tirer des conclusions même négatives de cette expérience. Néanmoins, le nombre extrêmement restreint, des inoculations positives au cobaye de tissu de lupus érythémateux et d'inoculation positive du sang (2 cas sur 20 chez Ravaut) nous permet encore de considérer la question de l'origine tuberculeuse du lupus érythémateux comme loin d'être tranchée.

Des expériences analogues à celle de Bruno Bloch et Fuchs devraient être entreprises et peut-être de nouvelles recherches de

culture du bacille de Koch dans le sang et le tissu par la méthode de Lœwenstein jetteront-elles une nouvelle lumière sur cette question si discutée.

LES ÉRYTHÈMES POLYMORPHES.

On pourra être surpris de voir figurer cette tête de chapitre dans notre travail concernant les lésions de la tuberculose cutanée puisque il y a quelques années encore l'érythème polymorphe était considéré comme une maladie de sensibilisation ou du syndrome peut-être infectieux provoqué par divers microbes; et parfois suivant les recherches de Levaditi, Nicolau et Poincloux par le streptobacillus moniliformis.

Mais les études de Ramel ont orienté la question d'une façon différente: Etudiant l'étiologie de l'érythème polymorphe, il fut frappe par une certaine similitude que peuvent affecter au cours de l'évolution, les efflorescences de l'érythème polymorphe avec la forme d'érythème centrifuge du lupus érythémateux. Ramel convaincu de la nature tuberculeuse de cette dernière affection s'est demandé s'il ne fallait pas étendre aussi l'étiologie tuberculeuse à l'érythème polymorphe (61).

D'autre part, son attention étant attirée sur le cas d'une jeune fille chez laquelle après l'érythème polymorphe des tuberculides papulo-nécrotiques typiques apparurent, Ramel crut pouvoir considérer l'érythème polymorphe idiopathique comme une tuberculide au même titre que les tuberculides papulo-nécrotiques en l'interprétant «comme une tuberculose hématogène atténuée non folliculaire» à rapprocher par ses formes fébriles tout au moins des thyphobacilloses telles que les imaginait Landouzy.

Pour démontrer la nature tuberculeuse de l'érythème polymorphe et devant l'échec des cultures directes comme aussi de recherches de bacilles dans les efflorescences, Ramel s'est adressé aux inoculations et passages successifs au cobaye. Après un long travail et de patientes recherches, il est arrivé non seulement à met-

tre en évidence le bacille de Koch, mais aussi à tuberculiser le cobaye.

En veillant bien à ce que les malades atteints d'érythème polymorphe soient exempts de lésions tuberculeuses actives, il inocule au moins 2 cobayes avec leur sang soit frais citraté, soit avec le culot de la centrifugation après le laquage préalable, ceci pour éviter l'escarre qui se forme après injection de la quantité assez considérable de sang. L'inoculation se fait entre le 3ème et le 8ème jour de l'affection. Il inocule le sang surtout sous la peau de l'aine, plus rarement dans le péritoine en choisissant des cobayes assez petits (300 gr. environ).

Cette primo-inoculation ne réalise pas chez le cobaye de tuberculose classique, mortelle et progressive. Quelques-uns des cobayes meurent 2-3 mois après en présentant un amaigrissement et de la fonte du tissu adipeux. La majorité se comporte très bien, évolue presque normalement et augmente de poids. 6 mois après, les animaux sacrifiés ne présentent pas de lésions de tuberculose classique, mais les lobes inférieurs du poumon sont infiltrés de traînées vitreuses et les lobes supérieurs présentent plusieurs nodules gris. Le foie est friable et déprimé par les cicatrices; la rate est augmentée de volume avec adhérence et follicules visibles à l'œil nu. Les ganglions ilio-lombaires, rétro-mésentérique et médio-thoraciques, à l'encontre des ganglions inguinaux, présentent une hyperplasie.

Dans les frottis des poumons, des ganglions et du foie, sauf dans la rate, on trouve des grains acido-résistants et les bacilles acido-résistants peu nombreux. Ces lésions, d'ailleurs on aurait pu les trouver dès la fin du 2ème mois.

En réinoculant aux autres cobayes, toujours sous la peau de l'aine soit les ganglions, soit les autres organes, Ramel provoquait toujours les mêmes altérations, mais après 2 à 4 passages, 5 fois sur 24, il a obtenu une exaltation brusque de la virulence se traduisant par l'apparition d'un chancre d'inoculation et une tuberculose généralisée à marche lente et la mort de l'animal après 6 mois avec présence d'assez nombreux bacilles de Koch

dans les abcès miliaires. A partir de ce moment, la virulence augmente rapidement pour arriver à tuer un cobaye de 280 grammes en moins de trente jours.

Dans les deux cas, Ramel est arrivé à cultiver le bacille de Koch sur milieu de Lubenau et de Pétroff. Cette augmentation de la virulence et l'apparition de la tuberculose généralisée est signalée chez le cobaye par une vive réaction à la tuberculine qui, à la dose de 0,2 gr. tue l'animal en 12 heures et reste sans effet chez les cobayes précédents.

La durée des passages pour arriver aux résultats mentionnés est en moyenne de 10 mois. Pour raccourcir, Ramel essaya avec le même résultat de réinoculer le tissu lardacé, qui se forme après l'inoculation.

En somme, avec ses expériences, Ramel a obtenu sur 21 cas d'érythème polymorphe, dont 15 cas d'érythème idiopathique et 6 secondaire, des lésions de tuberculose atypique qu'on pouvait transformer après 2 à 4 passages en une tuberculose vraie avec présence de bacille de Koch, 12 fois sur 21, il est arrivé à isoler le bacille du type humain sur milieu de Lubenau. Dans 6 cas d'érythème noueux, il a obtenu 5 résultats positifs. Dans 4 cas d'érythème polymorphe des résultats positifs avec inoculation des efflorescences. Dans 4 cas, concomitance de bactériurie tuberculeuse et dans 2 cas de l'hydroa vésiculeux, mis en évidence directe du bacille de Koch dans les exsudats (62).

Ramel a tiré la conclusion que l'agent causal de l'érythème polymorphe et de l'érythème noueux est le bacille de Koch et que ces deux affections sont assimilables à la tuberculose non folliculaire et en comparant les lésions produites par le virus filtrant tuberculeux chez le cobaye avec les lésions de primo-inoculation dans l'érythème polymorphe, il fut frappé par leur ressemblance.

En somme, Ramel par la méthode de passage successifs obtient un pourcentage très élevé de résultats positifs en exaltant assez facilement la virulence, en trouvant assez facilement des bacilles dès la première inoculation et en les isolant par culture. On voit donc que l'érythème polymorphe a été classé par Ramel

parmi les affections d'ordre tuberculeux. Ce fait, nous autorise à faire entrer le groupe d'érythèmes polymorphes dans le cadre de notre travail et de discuter ensuite la place que doit y occuper cette affection selon nos expériences personnelles.

A la suite des travaux de Ramel, A. Toma, D. Bronisteanu et C. Daulja (85), dans «La Socitété de Biologie de Jassy» (Roumanie) mentionnent avoir obtenu des résultats positifs dans un cas «d'érythème polymorphe à forme bulleuse». En inoculant un cobaye avec la biopsie des efflorescences, ils n'obtiennent rien, mais en inoculant du sang du malade dans les ganglions cervicaux du cobaye, ils trouvent des bacilles acido-résistants dans le frottis de ganglions extirpés 260 jours après inoculation. Le cobaye est mort 356 jours après inoculation avec une tuberculose généralisée. Le bacille trouvé est identifié comme de type humain. On peut s'étonner grandement du résultat si rapide et si surprenant de ces auteurs; nous devons ici le signaler, tout en laissant la responsabilité aux auteurs qui nous apportent ici l'expérience d'un cas unique. Les auteurs obtiennent donc du premier coup une tuberculose généralisée classique à marche lente; ils se prononcent pour l'étiologie tuberculeuse de l'érythème polymorphe puisque leur malade était tout à fait indemne d'autres lésions tuberculeuses.

Par contre, d'autres auteurs ont enregistré des résultats inverses.

Ainsi le Professeur Covisa (de Madrid) dans son rapport sur la tuberculose cutanée a rapporté, qu'en répétant exactement les recherches de Ramel dans 4 cas, dans tous il a eu un résultat complètement négatif.

Percival et Gibson ont répété les expériences de Ramel sur 10 cas d'érythème polymorphe incontestable, chez des malades n'ayant aucune lésion bacillaire décelable. Ils ont suivi la technique de Ramel; en outre ils ont éprouvé à la tuberculine 1/4000 les cobayes, au commencement et à la fin de chaque expérience et en inoculant le sang de malades dermatologiques autres aux cobayes témoins. Ils inoculèrent 10 cobayes pour un cas, soit 80 cobayes en tout et ils ont effectué 4 passages en moyenne,

ayant observé chaque animal de passage pendant 20 semaines, ceux de primo-inoculation pendant 12 semaines en moyenne; la longueur moyenne de chaque expérience durait 63 semaines (15 mois). 17,5% d'animaux sont morts d'infections intermittentes, les autres ont évolué normalement et augmentèrent de poids. Les auteurs n'ont jamais trouvé ni de bacilles acido-résistants dans les ganglions, ni aucune lésion suspecte de tuberculose dans les viscères des cobayes sacrifiés. Ils ne croient pas à l'étiologie tuberculeuse de l'érythème polymorphe tout en admettant que le bacille de Koch puisse éventuellement être l'un des nombreux agents qui déclenche cette réaction cutanée.

En 1933, Bohnstedt, en inoculant au cobaye les sédiments d'urines et le sang citraté et laqué de malades atteints d'érythème noueux (1 cas) et d'érythème polymorphe (6 cas) du 2ème au 8ème jour de l'infection, n'obtient aucun résultat positif malgré la répétition fidèle de la méthode de Ramel. Il a effectué 3 passages dans chaque cas d'une durée de 4 semaines à 3 mois.

De cette courte mise au point de la question, on peut conclure à quel point les avis des auteurs sont partagés; les résultats sont peu concluants.

Nous avons repris nous-mêmes cette question, non pas avec l'espoir d'arriver à une conclusion, mais pour pouvoir nous former une opinion.

Nous avons fait des inoculations de passages successifs au cobaye dans 8 cas d'érythème polymorphe. Sur 8 cas, 4 cas d'érythème polymorphe récidivant, 2 cas d'érythème polymorphe idiopathique survenu pour la première fois; un cas d'érythème polymorphe accompagnant la maladie de Nicolas-Favre et un cas survenu au cours d'une angine. Chez tous ces malades, nous n'avons pas trouvé à l'examen médical, (appuyé dans la majorité des cas par une radiographie des poumons), de lésions de tuberculose pulmonaire, et les malades ne présentaient pas d'antécédents suspects de tuberculose. L'intradermo à la tuberculine 1/5000 était positive dans 3 cas seulement. Les malades ne présentaient

qu'une très légère hyperthermie 36°7-37°4 et seulement dans le cas d'angine elle était de 39°3.

Les inoculations furent faites entre le 1er et le 9ème jour après le début de l'éruption d'érythème polymorphe et chez les femmes en dehors de la période menstruelle pour éliminer la possibilité d'une bacillémie chez les femmes tuberculeuses en période menstruelle.

La technique d'inoculation fut celle de Ramel (inoculation du sang prélevé aseptiquement d'une quantité entre 5 cc.—10 cc. par cobaye, mais toujours du sang frais et non citraté). L'inoculation a été faite sous la peau de l'aine du côté droit, dans le cas où nous avons injecté 5 cc. Les quantités supérieures étaient divisées en deux parties et chaque moitié injectée sous la peau de chaque aine. Par ce moyen, nous avons évité la formation d'escarres qui exposent le cobaye à une infection secondaire et peuvent facilement amener la mort de l'animal; en plus grâce à l'escarre ils éliminent en même temps une grande partie du produit inoculé.

Nous avons inoculé 2 à 3 cobayes par cas et en gardant toujours un animal comme témoin pendant un temps assez long pour éliminer la possibilité d'une tuberculose paucibacillaire.

Cas 1. — Kie.... Elfried, âgée de 37 ans, est en bon état général, pas d'antécédents tuberculeux; à l'examen radiologique pas de lésions tuberculeuses en activité. Intradermo à la tuberculine négative. Elle est admise à l'hôpital dans le service dermatologique le 30 janvier 1931 pour lésions d'érythème polymorphe tout à fait caractéristiques qui auraient début 6 jours avant; température 36°7.

Le même jour, on inocule 2 cobayes dont l'un sert comme témoin avec du sang non citraté, 3 cc. dans le péritoine et 2 cc. sous la peau de l'aine.

Le cobaye témoin évolue pendant 10 mois sans rien présenter et à l'autopsie on ne retrouve aucune lésion macroscopique, les ganglions paraissent même tout à fait normaux.

Chez le cobaye A. 71, en trois semaines, la tuméfaction

dans l'aine due au sang injecté s'est résorbée. A la palpation on ne sent aucun ganglion ; 4 mois après on sacrifie le cobaye qui est très bien portant. On trouve les ganglions très modérément augmentés de volume, mais pas de lésion macroscopique des organes examinés attentivement. Les frottis des ganglions : négatifs.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 81 qui, un mois après, présente un petit ganglion palpable dans l'aine. Ce ganglion s'est résorbé ensuite. L'animal sacrifié 11 mois plus tard présente des viscères tout à fait normaux. Les ganglions sont petits, de la grosseur d'un grain de blé. De nombreux frottis des ganglions nous ont donné des résultats complètement négatifs.

Deuxième passage. — Inoculation des ganglions sous la peau du cobaye B. 63. L'animal évolue pendant trois mois sans même présenter une hypertrophie ganglionnaire. Sacrifié 3 mois plus tard. Poids 775 gr. (+ 375 gr). Viscères : sans particularités. On trouve quelques ganglions de la grosseur du grain de mil. Les frottis donnent des résultats négatifs.

Troisième passage. (4ème cobaye). — Ganglions broyés et inoculés sous la peau du cobaye B. 84 ; on le laisse évoluer pendant 9 mois ; son poids est de 770 gr. (+ 400 gr.). Sacrifié, il ne présente rien d'anormal, sauf une légère hypertrophie des ganglions inguinaux axillaires et mésentériques. L'examen minutieux des nombreux frottis n'a rien donné. Nous nous sommes arrêtés à ce 4ème cobaye.

Cas 2. — Kl.... Joseph, journalier, 51 ans. Il présente des lésions tout à fait caractéristiques d'érythème polymorphe qui récidivent chez lui presque chaque automne et au printemps, mais avec une intensité très inégale. Le malade à l'examen radiologique est complètement indemne de lésions bacillaires et l'intradermo à la tuberculine est négative. Très légère hyperthermie (37°3).

Le 7 février 1931, soit le sixième jour de l'infection, on inocule, de façon habituelle avec 10 cc. de sang frais, 2 cobayes dont

l'un sert comme témoin. On le laisse évoluer pendant 20 mois. Après ce délai, il est sacrifié sans présenter aucune lésion.

Le cobaye 83 évolue pendant 3 mois. A l'autopsie on ne trouve aucune hypertrophie ganglionnaire. Les frottis de ganglions, à l'examen microscopique sont négatifs.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye A. 84; pendant 10 mois il évolue sans présenter de signe de tuberculose; les ganglions inguinaux qu'on pouvait palper après inoculation ont disparu, deux mois après.

A l'autopsie, pas de lésions viscérales, les ganglions ne dépassent pas la grosseur d'une lentille. L'examen des frottis est complètement négatif.

Deuxième passage. — Les ganglions broyés sont inoculés sous la peau du cobaye B. 97. Il évolue pendant 4 mois. Sacrifié, il pèse 780 gr. (+ 370 gr.). Les viscères sont normaux. Les ganglions plus grands que chez le cobaye précédent, de la grosseur d'un petit pois vert. Les frottis des ganglions inguinaux et mésentériques à l'examen microscopique ne donnent rien.

Troisième passage (4ème cobaye). — Les ganglions broyés sont inoculés sous la peau du cobaye C. 12 qu'on laisse évoluer pendant 5 mois. Sacrifié, il pèse 685 gr. (+ 155 gr.). Il ne présente aucune lésion au niveau des organes. Les ganglions inguinaux, axillaires mésentériques, trachéo-bronchiques sont un peu hypertrophiés. L'examen des frottis est négatifs.

Devant la nullité des résultats, nous avons arrêté les passages.

Cas N° 3. — Kost.... Emile, 20 ans, serrurier est à sa cinquième poussée d'érythème polymorphe qui se reproduit soit au printemps, soit à l'automne. Son état général est satisfaisant; l'examen des poumons ne révèle aucune lésion tuberculeuse; hémoculture négative. Intradermo à la tuberculine négative.

La poussée pour laquelle il est entré à notre service aurait commencé il y a 5 jours; le lendemain, au moment d'ascension thermique ,température 37°4.

Le 6ème jour de l'affection nous inoculons 3 cobayes dont un sert comme témoin en injectant dans l'aine de chacun 5 cc. de sang non citraté.

Le cobaye témoin évolu pendant 12 mois sans présenter aucun signe de tuberculose possible.

Les cobayes B. 36 et B. 37 se comportent très bien; le sang inoculé se résorbe dans un délai de 15 jours environ et chez le cobaye B. 37 on palpait un ganglion qui allait se résorber ensuite. Sacrifiés 7 mois après, ils pesaient, l'un 710 gr. (+270 gr.), l'autre 715 gr. (+ 310 gr.). Ils ne présentaient rien au niveau des organes, seulement de petits ganglions inguinaux et axillaires. L'examen des frottis est complètement négatif.

Premier passage (2ème cobaye). — Les produits de broyage de ganglions du cobaye B. 36 sont inoculés au cobaye B. 85. Ceux du cobaye B. 37 au cobaye B. 86.

Le cobaye B. 85 évolue pendant 10 mois sans présenter la moindre lésion. Sacrifié, il pèse 920 gr. (+ 450 gr). Rate, foie, poumons: normaux. Les ganglions sont de la grosseur d'un grain de mil à un petit pois.

L'examen bactériologique des frottis est négatif. L'animal n'a pas réagi à la tuberculine 0,10 cc. au dixième et présente des ganglions minuscules. Le passage est arrêté.

Le cobaye B. 86 évolue pendant 10 mois, sacrifié, tous les examens sont négatifs.

Cas 4. — Boh.... Léon, menuisier, âgé de 19 ans se fait admettre le 1er septembre 1930. Il est à sa deuxième poussée d'érythème polymorphe s'accompagnant de lésions buccales. Son état général est bon, pas de lésions tuberculeuses en activité. Intradermo à la tuberculine positive. Pendant les deux jours où une ascension thermique se produit (37°7) on inocule 2 cobayes avec du sang frais non citraté, 10 cc. chacun.

Le cobaye témoin évolue pendant 17 mois. Sacrifié après ce délai, on ne trouve aucune lésion ni vestige d'une infection tuberculeuse possible.

L'autre cobaye, A. 89 évolue pendant 3 mois. On le sacrifie sans trouver aucune lésion, sauf une légère hypertrophie du système ganglionnaire. Les examens de frottis des ganglions ne donnent rien.

Premier passage. — On réinocule les ganglions broyés au cobaye A. 91 qui, après 3 mois et 12 jours est mort spontanément sans aucune lésion tuberculeuse. On prélève les ganglions dont l'examen des frottis reste négatif.

Deuxième passage (3ème cobaye). — On inocule au cobaye B.6 les ganglions broyés du cobaye A.91 et après 4 mois il est sacrifié sans présenter aucune lésion tuberculeuse.

On s'est arrêté au deuxième passage.

Cas 5. — Bal.... Lina, ménagère, âgée de 58 ans, entre dans le service le 17. 12 1931, atteinte d'un érythème polymorphe affectant la presque totalité des membres supérieurs, de la face et du cou et avec des éléments dépassant de beaucoup les dimensions d'un érythème polymorphe avec de véritables formations bulleuses et œdème très prononcé des mains.

L'intradermo à la tuberculine 1/5000 est nettement positive. A l'examen on constate de l'emphysème et de la bronchite chronique, mais pas de lésion tuberculeuses en activité.

Le 6ème jour de l'éruption, on inocule 2 cobayes avec 10 cc. de sang frais non citraté dont l'un meurt 10 jours après sans lésion apparente et l'hématome paraît presque complètement résorbé.

Le 2ème cobaye, B. 43, paraît abattu les premiers jours et le 5ème jour il se forme une escarre au point d'inoculation qui guérit vers le 10ème jour suivant. On palpe un ganglion dans l'aine qui ensuite disparaît. On sacrifie l'animal 6 mois 1/2 après. Il pèse à ce moment 900 gr. (+ 400 gr.) ne présente macroscopiquement aucune lésion des organes. Les ganglions sont un peu augmentés de volume. Dans les plusieurs frottis on ne peut pas mettre en évidence de bacilles acido-résistants.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye B.95 qui est sacrifié 4 mois après, sans présenter aucun trouble au cours de son évolution. Il pèse 720 gr. (+ 300 gr.). Il ne présente à l'autopsie aucune lésion visible des viscères, les ganglions sont un peu hypertrophiés. L'examen des frottis est négatifs.

Deuxième passage. — On broye les ganglions et on les inocule au cobaye C. 14 qu'on laisse évoluer pendant 5 mois. Il ne présente aucun trouble, ne réagit pas à la tuberculine 10% et sacrifié pèse 630 gr. (+ 210 gr). Les ganglions paraissent médiocrement hypertrophiés: ganglions inguinaux, axillaires, mésentériques et trachéo-bronchiques allant d'un grain de mil jusqu'à un grain de café. Les frottis sont négatifs. Le foie est normal, la rate présente des granulations visibles à l'œil nu.

Troisième passage (4ème cobaye). — Broyage des ganglions et de la moitié de la rate et inoculation sous la peau du cobaye C. 35. Sacrifié 2 mois après ne présente aucune lésion macroscopique. Frottis de ganglions: négatif.

Cas 6. — Mart.... Jacob, âgé de 23 ans, employé, vient consulter pour érythème polymorphe (5 poussées) au niveau des mains et des avant-bras. Son état général est très bon. L'examen radiographique ne révèle aucune lésion pulmonaire. Intradermo à la tuberculine positive. Le 3ème jour température 36°8.

On inocule 3 cobayes avec du sang frais non citraté, 10 cc. à chaque animal.

Le cobaye témoin reste en observation. Sacrifié 9 mois après inoculation, il ne présente aucune lésion tuberculeuse.

Le cobaye B. 76 supporte très bien l'inoculation du sang qui, vers le 17ème jour est complètement résorbé. Par contre, le cobaye B. 47 présente une voussure sur laquelle se forme une escarre centrale vers le 5ème jour après inoculation. Cette escarre se referme 20 jours après et même le petit nodule qui a suivi la cicatrisation disparaît à son tour.

Les deux cobayes sont sacrifiés 8 mois après l'inoculation;

l'un pèse 880 gr. (+ 180 gr.), l'autre 980 gr. (+ 190 gr.). Ils ne présentent que de petits ganglions dans les aines et pas même de vestige d'une lésion des organes.

L'examen des frottis reste complètement négatif.

Premier passage. — Après le broyage des ganglions de l'un et de l'autre cobaye, on inocule un seul cobaye B. 96, vu la quantité minime de ganglions. Le cobaye est sacrifié 4 mois après. Il pèse 680 gr. (+ 310 gr.), sans présenter la moindre lésion. Les ganglions étaient de la grosseur d'un grain de plomb.

Deuxième passage (3ème cobaye). — On broye les ganglions et on les inocule au cobaye C. 13 qui est sacrifié 4 mois 1/2 après. Le cobaye pèse à ce moment 580 gr. (+ 260 gr.), et ne réagit pas à la tuberculine 10%. A l'autopsie il présente des ganglions minuscules. Les organes sont sans particularités. L'examen des frottis est absolument négatif. On arrête le passage.

Cas 7. — Makie.... Boleslaw, ouvrier agricole, âgé de 27 ans, atteint de Maladie de Nicolas-Favre. Le 50ème jour de son séjour à la Clinique dermatologique il présenta brusquement, au niveau des jambes des lésions d'érythème polymorphe avec arthralgie. Température 37°3; intradermo à la tuberculine négative. Le 2ème jour, on inocule 2 cobayes dont l'un sert de témoin.

Le cobaye téomin évolue 13 mois sans présenter de lésions tuberculeuses.

Le cobaye A. 87 évolue pendant 4 mois 1/2 et entre-temps donne naissance à deux petits. Sacrifié, il ne présente que de très petits ganglions inguinaux. Pas de lésions macroscopiques.

Premier passage. — Ganglions broyés sont inoculés au cobaye B.41 qui après avoir évolué pendant 10 mois est mort spontanément présentant dans le frottis de la rate des entérocoques. Devant l'absence manifeste de toute lésion présumée d'origine tuberculeuse, nous avons arrêté le passage.

Cas 8. — Mᵉˡˡᵉ Marie, cultivatrice, âgée de 29 ans, entre à l'hôpital le 21. 1. 1931, atteinte d'une angine et d'un érythème polymorphe. Pas de lésions tuberculeuses. Le jour de l'ascension thermique (39°4) c'est-à-dire le jour de l'apparition de l'éruption, on inocule un cobaye A. 89, qui évolue pendant 22 mois sans présenter aucune affection et augmente le poids régulièrement. Sacrifié, il ne présente aucune lésion ni vestige des lésions. Devant le manque manifeste de lésion, il n'a pas été fait de passages successifs.

Ainsi sur 8 cas d'érythème polymorphe, nous n'avons enregistré que des résultats négatifs.

En effet sur 17 cobayes de primo-inoculation un est mort spontanément, sans aucune lésion apparente; les autres ont très bien supporté l'inoculation du sang et après une chute initiale augmentaient constamment de poids (de 210 gr. jusqu'à 450 gr.). Parfois les cobayes de primo-inoculation et de passages présentaient un petit ganglion du côté d'inoculation qui disparaissait 1 mois 1/2 après.

Les cobayes de passages, au nombre de 16 auxquels on inoculait sous la peau de l'aine les ganglions broyés et parfois un fragment de rate, se portaient aussi très bien et sur ces 16 il n'y en a qu'un seul qui est mort 3 mois 1/2 après réinoculation, d'une infection intercurrente.

Dans 3 cas, nous avons fait 3 passages successifs à partir du produit du cobaye de primo-inoculation; dans deux cas, 2 passages et dans 3, un passage seulement. Dans le 8ᵉᵐᵉ cas, nous n'avons pas fait de passage du fait du manque de la moindre lésion. La durée totale de chaque expérience a été de 10 mois 1/2 jusqu'à 26 mois. La durée d'un seul passage de 3 mois jusqu'à 11 mois. La durée de l'évolution du cobaye témoin de 9 mois jusqu'à 22 mois.

A l'autopsie de tous ces cobayes, nous n'avons remarqué aucune lésion macroscopique des organes; dans quelques cas seulement les ganglions paraissaient un peu hypertrophiés. L'histo-

pathologie, d'ailleurs, n'a révélé qu'une hyperplasie simple. Les cobayes n'ont jamais réagi à l'intradermo à la tuberculine brute au 1/10 à 1/20. Avec beaucoup de soins, nous avons examiné plusieurs frottis faits avec le suc ganglionnaire. La durée de recherche par lame variait de 2 h.1/2 jusqu'à 5 heures, en rapport avec l'étendue du frottis. Au cours de ces longues recherches, nous n'avons jamais observé de bacilles acido-résistants ni même de grains acido-résistants.

Ainsi l'inoculation du sang de malades atteints d'érythème polymorphe au cobaye et les passages successifs ne nous ont pas permis de nous prononcer pour l'étiologie tuberculeuse de l'érythème polymorphe admise par Ramel.

LES ACNÉS.

En 1930, Ramel (62) admettant une ressemblance clinique des nouures de l'acné juvénile avec la tuberculose collicative, souleva l'hypothèse de l'origine tuberculeuse de l'acné juvénile. Dans les frottis du pus, 9 fois sur 17, il constata la présence de bacilles acido-résistants. Pour vérifier la nature tuberculeuse de ces lésions, il inocula des cobayes et dans 6 cas sur 10, il constata à partir du point d'inoculation, le développement d'une tuberculose très lente, mais cependant progressive et mortelle, tuant, en 4 mois le cobaye. Par passages, Ramel exalta la virulence et dans 4 cas sur 6, il arriva à isoler et à cultiver le bacille tuberculeux de type humain sur le milieu Lubenau. Dans 4 cas sur 10, Ramel trouva chez des cobayes des lésions non folliculaires des ganglions et du foie contenant des bacilles acido-résistants qui, modérée des ganglions, surtout un qui avait été inoculé avec des culeuse.

En même temps dans les urines de 6 acnéïques, Ramel arriva à mettre en évidence des bacilles de Koch assez nombreux et inoculables au cobaye.

Par contre, Ravaut, Valtis et Guerra en inoculant 2 cas d'acné à 7 cobayes ont obtenu des résultats négatifs.

Désirant vérifier les résultats si heureux de Ramel, nous avons essayé de reproduire ces expériences.

Cas N° 1. — Serf.... Alfred, âgé de 16 ans est admis à la clinique dermatologique le 6 février 1931 pour une acné juvénile de type phlegmoneuse avec formation de petits abcès.

Le malade ne présente aucun signe de tuberculose pulmonaire, mais l'intradermo à la tuberculine pratiquée est légèrement positive.

Nous inoculons 3 cobayes le 7 février 1931 :

1°. — Le cobaye A. 93, avec le culot d'urines prélevées aseptiquement par sondage, sous la peau de l'aine droite. Déjà 5 jours après on pouvait palper les ganglions inguinaux et le cobaye est mort le 25 février, soit 18 jours après inoculation en présentant un petit chancre d'inoculation de la dimension d'un grain de mil contenant un peu de pus crèmeux. Dans ce pus, on trouva du bacille acido-résistant en assez grand nombre ; à l'autopsie : foie, rate, poumons, mésentère recouverte de granulations qui cependant ne contiennent pas de bacilles. Ces granulations sont inoculées à deux autres cobayes.

Le cobaye B. 5 reçoit des granulations broyés de la rate ; il est mort 12 mois après, fortement amaigri, mais ne présentant aucune lésion ganglionnaire ni viscérale.

Le cobaye B. 4. inoculé avec les granulations du foie évolue pendant 12 mois aussi. Sacrifié, il ne présente aucun signe de tuberculose. Les pasages ont été arrêtés.

2°. — Le cobaye A.76 inoculé avec du pus d'un petit abcès évolue pendant 17 mois sans présenter le moindre trouble.

Le cobaye A. 92 inoculé aussi avec du pus évolue pendant 17 mois. Sacrifié, il pèse 720 gr. (+ 240 gr.) et ne présente aucune lésion ganglionnaire ni viscérale.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye B. 89 qui, sacrifié 4 mois après, ne présente rien d'anormal pèse 750 gr. (+ 220 gr.).

Deuxième passage. — Les ganglions sont inoculés au cobaye C. 8 qui, sacrifié 5 mois après, ne présentait qu'une légère hypertrophie ganglionnaire sans bacilles acido-résistants ; il n'a pas réagi à la tuberculin 0,cc.10 au dixième. Son poids était de 670 gr. (+ 240 gr.).

Cas N° 2. — Bant.... René, âgé de 20 ans est atteint d'une acné phlegmonneuse du dos et de la face mais ne présente aucune lésion pulmonaire.

Nous inoculons 2 cobayes les 17 et 23 février 1932.

a) Le cobaye B.52 avec culot d'urines prélevées aseptiquement par sondage; on le laisse évoluer pendant 5 mois. Sacrifié, il ne présente rien, pèse 580 gr. (+ 300 gr.) et ne présente aucune lésion ni viscérale ni ganglionnaire. Frottis des ganglions négatifs.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye B. 83. Sacrifié 4 mois après, il ne présente aucune lésion. Il pèse 720 gr. (+ 440 gr.). On arrête le passage.

b) Le cobaye B.50 inoculé avec du pus, sacrifié 5 mois après ne présente aucune lésion.

Premier passage. — Les ganglions broyés sont inoculés au cobaye B. 99. Sacrifié 4 mois après, il ne présente rien de pathologique.

Deuxième passage. — Ganglions minuscules inoculés au cobaye C. 11. Sacrifié 5 mois 1/2 après; épreuve préalable négative à la tuberculine 0,cc.10 au dixième, il présente une hypertrophie ganglionnaire modérée (les ganglions sont de la grosseur d'un pois). L'examen des frottis est négatif; on voit seulement des grains et des débris acido-résistants. Le passage est arrêté.

Cas N° 3. — M. Schul.... atteint d'acné conglobata, que notre Maître, M. le Professeur L.-M. PAUTRIER a dénommée «acné à production fibreuses, hyperplasiques et ulcéro-végétantes serpigineuse cicatricielle» présente des lésions bourgeonnantes à la fois végétantes et ulcéreuses rappelant les syphilides tertiaires ou des lésions de tuberculose ulcéro-végétante.

Biopsies pratiquées 7 fois, mais dans aucune il n'a pas été possible de trouver la moindre trace d'un tissu tuberculeux ni tuberculoïde.

Ces lésions présentaient une très riche flore microbienne et même des spirochètes ressemblant beaucoup au tréponèma pallidum. Le Bordet-Wassermann était négatif et le traitement arsénical fut sans effet.

Nous avons fait des inoculations de pus, des fragments de biopsie à un singe, une poule, 4 lapins et 8 cobayes. Chez 3 co-

bayes nous avons fait des passages successifs au nombre de 2 à 4 passages d'une durée de 4 à 6 mois. Nous n'avons observé aucune lésion suspecte de tuberculose chez ces animaux de primo-inoculation.

Chez les cobayes de passage, au nombre de 15, tous les cobayes se portaient bien et pas un n'est mort spontanément. Ils évoluaient normalement et augmentaient de poids. — Sacrifiés, ils ne présentaient rien. Les cobayes de dernier passage furent éprouvés à la tuberculine 0,cc.10 au vingtième sans réagir, mais à l'autopsie 3 cobayes présentaient une hypertrophie d'ailleurs très modérée de ganglions, surtout un qui avait été inoculé avec des ganglions broyés avec du sable et traité par l'acide sulfurique. Mais dans les frottis, jamais nous n'avons pu mettre en évidence de bacilles tuberculeux.

En résumé, en faisant abstraction du 3ème cas d'acné conglobata, dans 2 cas d'acné typique juvénile phlegmonneuse, en inoculant du pus des petits abcès profonds, nous n'avons pas obtenu de tuberculose classique du cobaye ni de bacille de Koch dans les frottis des ganglions, malgré que nous ayons fait des passages au nombre de deux pour chaque cobaye de primo-inoculation.

En partant des urines prélevées aseptiquement et centrifugées, dans un cas malgré un passage effectué et recherche dans les frottis, les résultats furent complètement négatifs.

Dans l'autre cas, le cobaye de primo-inoculation semblait atteint de tuberculose; en effet, il est mort 18 jours après et présentait un petit chancre d'inoculation avec un petit abcès sous-jacent; la rate, le foie, le mésentère étaient criblés de tubercules contenant du pus. Dans le petit abcès, nous avons trouvé des bacilles acido-résistants assez abondants ayant les caractères morphologiques du bacille de Koch. Par contre, dans les tubercules du foie et de la rate, nous n'avons pas trouvé un seul bacille acido-résistant.

Les tubercules du foie et de la rate inoculés avec beaucoup de soin sous la peau, respectivement à 2 cobayes, n'ont pas reproduit des lésions décrites plus haut. Les 2 cobayes évoluèrent

pendant 12 mois; l'un est mort fortement amaigri, mais à l'autopsie ne présentait aucune lésion macroscopique; il en est de même pour l'autre.

Dans ce cas où bien il faut admettre qu'il s'agissait d'une tubeculose vraie du cobaye et très virulente puisque le cobaye est mort en 18 jours, mais pas transmissible aux autres cobayes, ce qui est absurde ou bien qu'il s'agissait d'une autre infection simulant la tuberculose et que les bacilles acido-résistants n'étaient pas ceux de la tuberculose.

Malgré le nombre d'expérience très limité, nous n'avons aucun droit d'affirmer l'origine tuberculeuse de l'acné.

Le seul cas d'inoculation est très discutable et ne nous permet pas de tirer une conclusion quelconque quant à l'étiologie tuberculeuse de l'acné juvénile.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES

En inoculant les cobayes dans les tuberculides, l'érythème polymorphe et l'acné avec le sang de malade (18 fois), avec des fragments de tissu morbide (13 fois), avec le liquide secrété par des lésions (10 fois), enfin avec des culots d'urines (2 fois), ni chez les cobayes de primo-inoculation (67), ni chez les cobayes de passage (82), jamais nous n'avons obtenu la tuberculisation de l'animal au sens classique du mot.

En effet, excepté un cas douteux d'acné, jamais nous n'avons observé de chancre d'inoculation ni d'adénite satellite caséeuse. L'autopsie des animaux sacrifiés ou morts, malgré la constatation des ganglions souvent hypertrophiés, la rate augmentée de volume avec hyperplasie folliculaire, ne donna histologiquement que les images les plus banales. Jamais nous n'avons retrouvé des lésions rappellant, même de loin, une origine tuberculeuse, que ce soit dans les recherches concernant les sarcoïdes, les tuberculides papulo-nécrotiques, l'érythème induré de Bazin, l'érythème polymorphe, le lupus érythémateux ou l'acné. L'intradermo à la tuberculine 0,cc10 au dixième ou au 0,cc.10 au vingtième restait toujours négatif. Nous sommes donc en droit d'éliminer la tuberculose classique.

Nous pouvons éliminer la possibilité d'une tuberculose paucibacillaire; les cobayes-témoins évoluaient pendant un temps assez long (de 9 à 20 mois) pour permettre à une tuberculose paucibacillaire, même à marche très lente, de se déclarer. Aussi nous éliminons la tuberculose atypique ou atténuée localisée uniquement dans les ganglions. Laurent (34[a]) a apporté un cas où l'inoculation d'un lupus aurait provoqué une adénite suppurée et la mort de l'animal en 6 mois avec présence de bacilles de Koch dans les ganglions sans lésion viscérale. Dans un autre cas, Pais-

seau, avec inoculation du pus d'une ostéïte et d'un abcès froid, aurait obtenu une tuberculose atypique du cobaye avec suppuration ganglionnaire curable.

Dans nos expériences, ni les ganglions ni les viscères ne présentèrent jamais à l'autopsie de cicatrices ou des traces de suppuration. Les cobayes d'ailleurs se portaient très bien et, sur 128 cobayes, il n'y a eu que 8 cobayes morts spontanément d'une infection intercurrente.

Peut-être avons-nous obtenu une infection tuberculeuse atypique du cobaye, type Calmette-Valtis? Nous ne le croyons pas. Il est vrai que nous avons observé aussi bien dans les tuberculides que dans l'acné et l'érythème polymorphe une hyperplasie des ganglions qui, au stade précoce, (20 jours après inoculation ou réinoculation) portait sur les follicules lymphoïdes et en particulier sur leurs centres germinatifs et, au stade plus tardif, (3-5-8- mois après) sur l'élément réticulaire sous forme d'amas diffus des macrophages dont l'engorgement effaçait plus ou moins la structure folliculaire. Nous ne pouvons tirer aucune conclusion de cet aspect qui se retrouve dans les inoculations les plus diverses, sans présenter de notables différences et des lésions observées pas assez caractéristiques.

Nous avons d'autre part remarqué que l'intensité de cette hyperplasie dépend de la quantité du produit inoculé, du mode d'inoculation et de la précocité d'examen histologique.

Nous mentionnons également que l'hypertrophie ganglionnaire fut obtenue dans le laboratoire du Professeur Borrel (Hababou-Sala) avec des injections de tuberculine au cobaye qui, d'après l'auteur possède une affinité pour les tissus ganglionnaires; pour Saenz, cette hypertrophie était due aux nombreux cadavres de bacilles de Koch que la tuberculine brute contient et qui ont provoqué les lésions ganglionnaires.

Quant à la présence de bacilles acido-résistants dans le suc ganglionnaire, nous ne l'avons jamais constatée. Nous l'avons recherchée dans plusieurs frottis de ganglions pour chaque cas, colorés par la méthode habituelle de Ziehl-Nielsen. Malgré des

recherches longues et consciencieuses, champ par champ, d'une durée de 2 h.1/2 jusqu'à 5 h. par frottis, nous n'avons pas pu mettre en évidence un seul bacille acido-résistant. Il est vrai que dans la majorité des cas, les passages étant trop espacés, d'après les travaux de nombreux auteurs, les bacilles pouvaient déjà être éliminés et l'hypertrophie disparue.

Que faut-il conclure de la négativité absolue de nos résultats? Une objection facile pourrait même être faite : c'est que nous avons mal travaillé et n'avons pas suivi une bonne technique. Mais toutes les expériences dont nous avons rapporté les résultats négatifs étaient menées par M. PAUTRIER et surveillées par lui. Les autopsies des animaux étaient faites à la fois par lui-même, le Dr. R. GLASSER, chef de laboratoire et par nous; les viscères et les ganglions étaient vus et interprêtés par nous trois. Nous avons insisté sur le soin et la patience avec lesquels nous avons examiné les frottis faits avec tous les ganglions prélevés; la moitié de ces derniers était d'autre part toujours incluse et l'examen histopathologique des coupes pratiqué avec soin. Nous croyons être à l'abri de critiques portant sur de mauvaises conditions de travail. Tout au plus pouvons-nous nous rapprocher certaines erreurs de technique dont notre Maître, M. le Professeur L.-M. PAUTRIER revendique d'ailleurs la responsabilité : la trop longue durée laissée entre certains passages. Tout ce travail d'inoculation de cobayes en série avait été entrepris initialement en partant des travaux de Ramel et avec l'idée directrice de passages renouvelés au bout de 2 à 3 mois ou plus et devant aboutir, comme dans les expériences de Ramel, a retrouver un bacille de Koch franchement acido-résistant et ayant retrouvé toute sa virulence. Nous ne nous sommes donc pas toujours conformé à la technique des passages renouvelés tous les mois; or, il ressort maintenant, de tout une série de travaux auxquels nous avons déjà fait allusion au cours de ce travail, que l'on peut trouver au bout d'un mois chez les cobayes inoculés des lésions qui vont disparaître si on laisse évoluer l'animal et ne se retrouveront plus au troisième mois.

Quelle étrange tuberculose pourra-t-on dire que cette tuber-

culose passagère disparaissant ainsi d'elle-même chez le cobaye après l'avoir infecté ! En tout cas, nous devons retenir cette objection et convenir que certains de nos passages successifs ont été faits avec des délais trop longs. Mais si elles est valabe pour la production des lésion de granulémie prébacillaire (P. Ravaut (69a)), elle ne l'est plus si l'on veut comparer ces résultats avec ceux de Ramel qui suivait une technique sensiblement comparable à celle qu'a suivie M. PAUTRIER, en s'inspirant d'ailleurs de lui.

Dans cette question passionnante de l'ultra-virus tuberculeux, deux auteurs s'en sont principalement occupé au point de vue de la tuberculose cutanée : Ramel et Ravaut. Nous avons longuement cité les travaux et les expériences de Ramel qui lui ont permis de conclure à la nature tuberculeuse de l'érythème polymorphe puis des acnés. Il semble que les auteurs étrangers qui ont repris les expériences de Ramel n'aient pas obtenu de résultats analogues aux siens, mais des résultats à peu près constamment négatifs. A notre tour, ayant suivi sensiblement sa technique avec M. PAUTRIER, nous ne pouvons inscrire que des résultats négatifs pour 8 cas d'érythème polymorphe et 3 cas d'acné.

Nos résultats négatifs s'opposent également à ceux qu'a obtenu M. Ravaut, mais il est vrai que la technique suivie dans le laboratoire de Calmette par les collaborateurs de M. Ravaut diffère sensiblement de celle qui a guidé nos inoculations. M. Ravaut a, dans la plupart des cas, inoculé non pas les tissus de tuberculides, mais le sang des malades qui en étaient porteurs et c'est dans ces cas qu'il a obtenu presque tous ses résultats positifs ; ces inoculations de passage étaient d'autre part faites au bout de 3 semaines et c'était en général au quatrième passage qu'il arrivait à trouver le bacille de Koch. Si la présence d'un ultra-virus tuberculeux dans le sang de malades porteurs de tuberculides est évidemment un fort argument de présomption, il faut remarquer toutefois qu'il ne représente pas une preuve directe, car il ne fait que nous montrer, par une preuve nouvelle, ce que nous savions depuis longtemps, à savoir, que les porteurs de tuberculides sont des tuberculeux, mais cela ne vaut pas la démonstration de bacil-

le sous sa forme normale, ni sous forme d'ultra-virus, dans les lésions elles-mêmes.

Malgré le résultat entièrement négatif de ces expériences, M. PAUTRIER a tenu à ce qu'ils soient publiés et versés au dossier de l'étude de la nature tuberculeuse des tuberculides. Peut-on en tirer une conclusion formelle? Evidemment non et pour chacune des dermatoses dont nous avons essayé de préciser l'étiologie, nos opinions restent les mêmes.

En ce qui concerne l'érythème polymorphe et les acnés dont l'étiologie tuberculeuse était bien faite pour surprendre, nos résultats négatifs s'ajoutent à eux de Covisa (Madrid), Persival et Gibson (Angleterre), Bohnstedt (Allemagne), et s'opposent ainsi aux résultats positifs de Ramel. Faut-il considérer la question comme tranchée? Evidemment non. Nos cas sont du reste trop peu nombreux pour que nous ayons la prétention d'en déduire quelque certitude. Tout au plus peut-on dire que la juxtaposition de résultats négatifs obtenus par déjà pas mal d'auteurs nous incite, jusqu'à preuve du contraire, à ne pas faire entrer l'érythème polymorphe ni les acnés dans le groupe des tuberculides.

Quant aux tuberculides vraies dont l'inoculation en série au cobaye s'est montrée aussi négative au cours de ces expériences, nous ne modifions bien entendu en rien norte façon de voir à leur égard. Nous savions déjà combien la recherche d'une tuberculose franche habitée par du bacille virulent était inconstante en ce qui concerne les tuberculides papulo-nécrotiques, l'érythème induré et les sarcoïdes. La connaissance de l'ultra-virus tuberculeux a permis d'entrevoir la possibilité de prouver leur nature tuberculeuse en la rattachant plutôt à la granulémie prébacillaire, car il ne faut pas oublier que dans certains cas elles montrent du bacille de Koch sous sa forme ordinaire et déterminent, dans certains cas, par l'inoculation à l'animal, une tuberculose classique du type Villemin. C'est donc pour les autres cas les plus nombreux où le bacille de Koch n'y peut être révélé que l'on peut penser à la présence de l'ultra-virus tuberculeux, forme atténuée, dégradée dans la tuberculide et essayer d'en prouver l'existence par les inocula-

tions en série. Nos résultats négatifs n'ont que la valeur de résultats négatifs et l'on n'en peut tirer aucune conclusion. Ils prouvent néanmoins combien la question est encore complexe et difficile. Nous les apportons comme contribution à l'étude de cette question. Peut-être ces résultats pourront-ils être autres en poursuivant les expériences avec des délais de passage plus courts et en faisant en même temps aux animaux en expériences des injections d'extraits acétonique de bacille de Koch, comme l'a proposé Nègre. Nous poursuivons nos expériences dans ce sens.

CONCLUSIONS.

1°). — La nature tuberculeuse des tuberculides, des acnés et de l'érythème polymorphe ayant été recherchée ces dernières années par la méthode des inoculations et passages successifs en série au cobaye et les résultats étant très variables, nous nous sommes proposé de vérifier ces résultats.

2°). — Nous avons fait des inoculations de passages successifs en série avec un matériel de 128 cobayes dont 67 cobayes de primo-inoculation et 82 cobayes de passage dans le but de vérifier ou mettre en évidence l'origine tuberculeuse des tuberculides et des dermatoses présumées d'origine tuberculeuses. Nous avons inoculé soit du sang (18 fois), soit des fragments de biopsies de tissus morbides (13 fois), soit du liquide sécrété par les lésions (10 fois), soit enfin, le culot d'urines (2 fois). Ces inoculations furent faites dans 2 cas de tuberculides papulo-nécrotiques, 3 cas d'érythème induré de Bazin, 3 cas de sarcoïdes, 3 cas de lupus érythémateux, 8 cas d'érythème polymorphe, 3 cas d'acné. Faisant abstraction d'un cas douteux (acné), jamais, ni par primo-inoculation, ni par passages successifs, nous n'avons pu obtenir la tuberculisation du cobaye. Nous avons constaté les mêmes résultats négatifs aussi bien pour les tuberculides que pour les acnés et les érythèmes polymorphes dont l'origine tuberculeuse est admise par Ramel.

3°). — Sans tirer aucune conclusion quant à l'étiologie tuberculeuse des affections citées plus haut, nous constatons que la méthode des inoculations et des passages successifs en série donne des résultats très inconstants et, entre les mains de divers expérimentateurs, des résultats même contradictoires.

4°). — Nous croyons qu'avec certains artifices, par exemples comme l'injection d'extraits acétoniques de bacilles de Koch au cobaye, avec des passages plus nombreux, moins espacés, avec des inoculations répétées en utilisant un matériel d'une sensibilité éprouvée envers le bacille de Koch, on pourra obtenir de meilleurs résultats; les rendre plus constants et moins contradictoires.

Vu: Le Président de thèse:
L. M. PAUTRIER

Vu: Le Doyen:
Pr. MERKLEN

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Arloing et Dufourt : *C. R. S. B.*, * p. 969, 1928, T. 98.
2. Arloing F., Favre M., Josserand et Charachon : *C. R. S. B.*, p. 1033, T. 100, 1929.
3. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 1161, T. 106, 1931.
4. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 1161 et p. 1163, T. 106, 1931.
5. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 350, T. 107, 1931.
6. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 354, T.107, 1931.
7. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 797, T. 111, 1932.
8. Aubertin et Reynes : *C. R. S. B.*, p. 801, T. 111, 1932.

8a. Bloch B. et Fuchs : *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1913. Ueber die Beziehungen der chronischen Lupus erythemathodes zur Tuberculose.

9. Balteanu, Toma et Boeriu : *C. R. S. B.*, p. 214, T. 111, 1932.
10. Bernard L., Desbusquois et Thoyer : *Revue tuberc.*, X, Août 1929, p. 527, 530, 536.
11. De Blasio, Renato : *Rinasc. Med.* 8, 30-32, 1931 — *Centralblatt*, 431, p. 37.
12. Bohnstedt R. M. : *Derm. Wochenschrift*, Bd. 96, N° 25. 1933.
13. Bonciu et Ionesco : *C. R. S. B.*, 1928, T. 98, p. 465.
14. Burnet : *Ann. Inst. Pasteur*, 1912, vol. 26, p. 878.
15. Calmette A. : *Revue de la tuberc.*, 1933, N° 2.
16. Calmette A. et Valtis : *Ann. Inst. Pasteur*, N° 6, p. 630 et 656, 1930.
17. Calmette A. : L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. IIIre Edition (*Masson*).

* Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie.

18. Calmette A., Valtis et Lacomme : *Presse médic.* 1926, N° 90, p. 1409.
19. Covisa J. : Tuberculose cutanée. VIIIe congrès intern. de derm. et syph., Copenhague, 5-9 août, 1930, p. 364.
19a Darier : Précis de dermatologie, IIIe et IVe édition.
20. Debré et H. Bonnet : *C. R. S. B.*, T. 99, p. 1691, 1928.
21. Van Deinse : *C. R. S. B.*, T. 101, p. 273, 1929.
22. Van Deinse : *Ann. de l'Inst. Pasteur*, T. 47, p. 135, 1931.
23. Van Deinse : *C. R. S. B.*, T. 107, p. 1058, 1212, 1931.
24. Delille, Saenz et Bertrand : *C. R. S. B.*, T. 99, p. 1213, 1928.
25. Durand et Vaudremer : *C. R. S. B.*, T. 90, p. 916, 1924.
26. Durand, Benda et Kourilsky : *C. R. S. B.*, T. 99, p. 151, p. 154, 1928.
27. Durand, Gaspar, Marcoux : *C. R. S. B.*, T. 110, p. 1289, 1932.
28. Fontes : L'ultravirus tuberculeux (*Masson*), 1932.
28a Hababou-Sala : *C. R. S. B.*, T. 99, pp. 1215, 1217, 1928.
29. Gaspar, Robert Gadaut : *C. R. S. B.*, T. 110, p. 187, 1932.
30. Gougerot, Burnier et Ragu : Inoculation positive au cobaye d'un lupus érythémateux tumidus. *Arch. Derm. Syph.*, T. V, p. 528.
30a Hubschmann : *Ungar Cas. Lék. Cesk.* 1929, I, pp. 437.
31. Ionesco et Bonciu : *C. R. S. B.*, 1928.
32. Ionesco-Veber : *C. R. S. B.*, T. 107, p. 405, 1931.
33. Loygue : *C. R. S. B.*, T. 100, pp. 1186, 1929.
34. Laurent : *Bull. Soc. Fr. de Derm. R. D. Lyon*, p. 330, 1929.
35. Nasta, Jovin et Blechmann : *C. R. S. B.*, T. 107, p. 847, 849, 1931.
36. Nasta, Jovin et Blechmann : *C. R. S. B.*, T. 105, p. 49, 1930 ; T. 103, p. 1367, 1930.
38. Nègre, Valtis, G. Lacoche : *C. R. S. B.*, T. 108, p. 489, 1931.
39. Nègre, Valtis : *C. R. S. B.*, T. 105, p. 183, 1930.

40. Nègre, Valtis, Van Deinse: *C. R. S. B.*, T. 112, p. 122, 1933.
41. Nègre, Valtis, Van Deinse et Beerens: *Presse Méd.*, N° 103, p.1946, 1932.
42. Nicolau Blumental: *Ann. Derm. et Syph.*, p. 497 1932.
43. Ninni: *Ann, Inst. Pasteur*, T. XLV, p. 433, 1930.
44. Ninni, Tromantano: *C. R. S. B.*, T. 111, p. 261, 1932.
45. Ninni: *Ann. de l'Inst. Pasteur*, T. XLV, N° 4, 1933, pp. 509, 504.
46. Ninni: *C. R. S. B.*, T. 107, pp. 17, 615, 618, 984. 1931.
47. Mánganotti, G. Firenze: *Giorn. Ital. di derm.*, Vol. LXIX, p. 781, 1928.
48. Martinolli: *C. R. S. B.*, T. 100, p. 1045, 1929.
49. Misiewicz, Jankowska: *C .R. S. B.*, T. 111, p. 203, 1933.
50. Panek et Zakcharoff: *C. R. S. B.*, T. 106, p. 854, 1931.
51. Paisseau, Ducas, Jean Weill: *C. R.S. B.*, T. 107, p. 1104, 1931.
52. Paisseau et Oumansky: *Bull. et Mém., Soc. Méd. Hôp. Paris;* pp. 1397-1403, 1928, II.
53. Paisseau et Vialard: *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris;* T. 43, N° 31, pp. 1461-1466.
54. Paisseau, Valtis et Saenz: *Presse Méd.*, N° 12, p. 187, 1929.
54a Paisseau: *C. R. S. B.*, T. 102, p. 841, 1929.
55. Pautrier L.-M.: *Bull. de la Soc. Belge de derm. et de Syph.*, N° 1, p. 49, 1932.
56. Pautrier L.-M.: VIIIe Congrès Intern. de Derm. et Syph. à Copenhague, p. 897, 1930.
57. Pautrier L.-M.: *XXI v. du Traité de pathologie médical, p.* 559. Tuberculoses cutanées.
58. Pautrier L.-M.: Les Tuberculoses cutanées atypiques, Paris 1903. (*Naud, Edit.*).
59. Pautrier L.-M.: *Rapport au IIIe Congrès des Dermat. et Syph. de langue française.* Nature et traitement des tuberculides.

59ª Percival et Gibson : *Brit. Journ. of derm. a. Syph.*, p. 329, juillet 1931.
60. Priboiano Lacomme : *C. R. S. B.*, T. 100, p. 402, 1929.
61. Ramel : *VIe Congrès des derm. et syph. de langue franç. Paris* 1929, p. 59.
62. Ramel : *VIIIe Congrès Intern. de derm. et syph. Copenhague*, p. 886, 1930.
62ª Ramel : *Bull. Soc. de Derm. Syph.*, p. 1193, 1930.
63. Ramel : *Actes de la soc. helv. de sciences natur.*, 1929, p. 205 ; 1930, p. 369.
64. Ramel : *Arch. f. dermat.*, 1928, Fasc. 155, p. 253.
65. Ramel : *Brit. J. Derm.*, p. 1, 1930.
66. Ravaut, Valtis, Nègre : *C. R. S. B.*, T. 101, p. 444, 1929.
67. Ravaut, Valtis et Nelis : *C. R. S. B.*, 8 juin 1929.
68. Ravaut, Valtis et Guerra : *Presse Méd.*, N° 80, p. 1464, 1931.
69. Ravaut, Valtis et Van Deinse : *Bull. de l'Acad. de Méd.*, N° 26 du 1er juillet, 1930.
69ª Ravaut P. : Les deux grandes formes de la tuberculose cutanée et leurs causes. *Ann. derm. syph.*, T. II, 1931, p. 87.
70. Ravaut, Valtis et de Blasio : *Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph.*, séance du 7 Juil. 1932, p. 1257.
71. Reynes : Les éléments filtrables du virus tuberculeux, 1933 (*Vigot*).
72. Saenz : *C. R. S. B.*, T. 99, p. 556, 1928.
73. Saenz : *C. R. S. B.*, T. 100, p. 629, 1929 ; p. 317, 1929.
74. Saenz, Coste, Costil : *C. R. S. B.*, T. 111 p. 1932.
75. Sanarelli et Alessandrini : *C. R. S. B.*, T. 106, p. 426, 1931.
76. Sanarelli et Alessandrini : *C. R .S. B.*, T. 104, p. 1241, 1930.
77. Sanctis Monaldi : *C. R. S. B.*, T. 100, p. 627, 1928.
79. Sergent E., Durand et Benda : *C. R. S. B.*, T. 99, p. 28, 1928.
80. Sergent E. et Priboiano : *C. R. S. B.*, T. 100, p.546, 1929.

81. Sergent Emile, Durand Henri, Kourilsky et Benda : *Presse Méd.*, p. 889, 1930, II.
82. Stanley Griffith : *Journ. of aPthol. and Bact.*, février 1920, vol. 23, p. 129.
83. Tanimura, Baba et Takigowa : *Acta Derm.*, T. XIV, p. 189, août 1929.
84. Tarantelli Eugenio : *Archivo Italiano di derm. Sifil. e Vener.* vol. VI, fasc. I, p. 79, 1. IX. 1930.
85. Toma, Bronisteanu et Daulju : *C .R. S. B.*, T. 112, p.1443, 1933.
85ª Valtis : Virus tuberculeux, 1932 (*Masson*).
86. Valtis : *C. R .S .B.*, T. 97, p. 477, 1927.
86ª Valtis : Sur les élément filtrables du Bac. tbc. *Presse Méd.*, N° 8, 1928.
87. Valtis et Van Deinse : *C. R. S. B.*, T. 111, p. 371, 1932.
88. Valtis et Van Deinse : *C. R. S. B.*, T. 109, p. 836, 1932.
89. Valtis, Nègre, Bocquet et Melle Certouciny : *C. R. S. B.*, T. 97, p. 1667, 1927.
90. Valtis, Misiewicz : *C. R. S B..*, T. 99, p. 7, 1928.
91. Valtis, Saenz : *C. R. S. B.*, T. 103, p. 134, 1930.
92. Valtis, Saenz : *C. R S .B.*, T. 102, p. 386, 1929.
93. Weber et Stiffenhagen : *Arb. ans a. K. Gesundheitsante.* T. II, p. 419, 1912. *Eber. Centr. f. Bacteriol.* T. 59.

TABLE DES MATIÈRES.

Introduction 9

La technique de la méthode des passages successifs 18

Résultats de nos expériences. La technique que nous avons suivie 33

a) Les tuberculides papulo-nécrotiques..... 36

b) Les érythèmes indurés de Bazin..... 44

c) Les sarcoïdes..... 49

d) Le lupus érythémateux..... 58

e) Les érythèmes polymorphes..... 67

f) Les acnés..... 81

Interprétation des résultats de nos expériences..... 86

Conclusions..... 92

Bibliographie..... 94

Imprimerie
des Éditions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université
Strasbourg